

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLOGICAS

Departamento de Fisiología Animal



**IMPLICACION DE LA CORTEZA PREFRONTAL DE LA
RATA EN LA EJECUCION DE UNA
TAREA DE ALTERNANCIA: ESTUDIO DE LA
NEUROTRANSMISION DOPAMINERGICA,
COUNERGICA, NORADRENERGICA, Y SU
INTERACCION CON LA NEUROTRANSMISION
GABAERGICA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Maria Clara Sañudo Peña

Bajo la dirección del doctor

Dr. José Borrellí Andrés

Madrid, 2009

• ISBN: 978-84-692-4885-0

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE BIOLOGIA
Departamento de Fisiología Animal



**IMPLICACION DE LA CORTEZA PREFRONTAL DE LA RATA EN LA EJECUCION DE UNA
TAREA DE ALTERNANCIA: ESTUDIO DE LA NEUROTRANSMISION DOPAMINERGICA,
COLINERGICA, NORADRENERGICA, Y SU INTERACCION CON LA NEUROTRANSMISION
GABAERGICA**

Maria Clara Sañudo Peña

**Director: Dr. José Borrell Andrés
Instituto Cajal
Consejo Superior de Investigaciones Científicas**

Febrero, 1994

D. José Borrell Andrés, Profesor de Investigación del Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas,

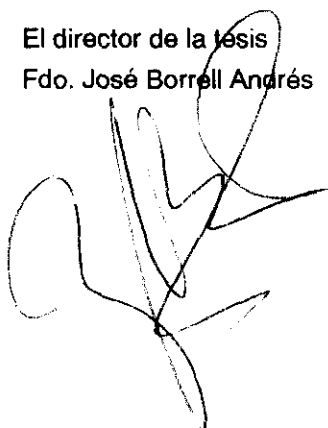
CERTIFICA:

Que la licenciada D. M^a Clara Sañudo Peña ha realizado, bajo mi dirección, los trabajos experimentales que han conducido a la elaboración de esta Tesis Doctoral titulada: " Implicación de la corteza prefrontal de la rata en la ejecución de una tarea de alternancia: estudio de la neurotransmisión dopaminérgica, colinérgica, noradrenérgica, y su interacción con la neurotransmisión gabaérgica".


Considero que tanto el contenido científico como la presentación de esta memoria reúnen las condiciones necesarias para su defensa.

Y para que conste ante quien proceda, firmo el presente en Madrid a 1 de Febrero de mil novecientos noventa y cuatro.

El director de la tesis
Fdo. José Borrell Andrés



Tesis que presenta
M^a Clara Sañudo Peña



AGRADECIMIENTOS

Me gustaría mostrar mi agradecimiento a todas las personas que de una forma u otra han hecho posible la realización de este trabajo.

Al director de esta Tesis el Dr. Borrell y a la Dra. Guaza por haberme permitido formar parte de su grupo de experimentación.

A mis compañeros Concha García y Manuel Castro por sus enseñanzas, apoyo, ayuda, compañía y sobre todo por su amistad.

A Nieves, Joaquín, Paz, Vita, Sonia, Sonia y Joaquín, Fernando, Carlos, M^a Mar, Yolanda, Alberto, José, Paco y todas las personas de dentro y fuera del Instituto Cajal que han contribuido de una u otra forma a la realización de este trabajo.

Al Dr. Rafael Hernández Tristán, ponente de esta Tesis por su interés, ayuda y disponibilidad en todo momento.

Por último, a mi familia y amigos que siempre me han apoyado, comprendido y animado a seguir adelante.

A mi familia

A mi tío

"the differentiation and analysis of neurotransmitter systems have gained enormous importance in the quest for understanding of higher integrative functions... there is the mounting evidence that the facilitation of synaptic transmission in the developmentally and experientially most plastic brain regions, such as the association areas of the cortex (e.g., the prefrontal cortex), is at the foundation of learning and memory"

J.M.Fuster

INDICE

I.INTRODUCCION.....1

1. Corteza prefrontal de la rata

- 1.1. Divisiones citoarquitectónicas de la corteza frontal de la rata
- 1.2. Conectividad de la corteza prefrontal de la rata

2. Aprendizaje y memoria

2.1. Clasificación del aprendizaje y la memoria en base al procedimiento experimental utilizado

- 2.1.1. Aprendizaje no asociativo
- 2.1.2. Aprendizaje asociativo

2.2. Clasificación del aprendizaje y la memoria en base al tipo de información adquirida

- 2.2.1. Memoria reflexiva y memoria declarativa
- 2.2.2. Memoria de referencia y memoria de trabajo

2.3. Bases neurales de la memoria

2.4. Métodos de estudio de la función cortical

- 2.4.1. Lesiones
- 2.4.2. Inactivación reversible

3. Implicación de la corteza prefrontal en el comportamiento

3.1. Efecto de la ablación de la corteza prefrontal sobre el comportamiento

- ~ Síntomas motores.
- ~ Inhibición de respuestas.
- ~ Ordenación de secuencias comportamentales.
- ~ Orientación espacial.
- ~ Comportamiento social y afectivo.
- ~ Espontaneidad comportamental.
- ~ Olfacción.
- ~ Habitación.
- ~ Comportamiento asociativo.
- ~ Actividad y ritmos.
- ~ Alimentación.

4. Neurotransmisión en la corteza prefrontal

- 4.1 Mecanismos de transmisión nerviosa
- 4.2. Sistema Gabaérgico
- 4.3. Sistema Dopaminérgico
- 4.4. Sistema Colinérgico
- 4.5. Sistema Noradrenérgico

II.OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO25

III.MATERIALES Y METODOS27

1.Animales de experimentación

2.Pruebas comportamentales

2.1.Tarea de alternancia en jaula de Skinner

- 2.1.1.Descripción del aparato
- 2.1.2.Procedimiento.
- 2.1.3.Medidas

2.2.Medida de la actividad general

- 2.2.1.Descripción del aparato
- 2.2.2.Procedimiento.
- 2.2.3.Medidas.

3.Cirugía estereotáxica

3.1.Instrumentación

- 3.1.1.Procedimiento

3.2.Lesiones por aspiración

- 3.2.1.*Instrumentación*
- 3.2.2.Procedimiento

3.3.Implantación crónica de cánulas guía

- 3.3.1.Instrumentación

3.3.2.Procedimiento

4.Tratamientos

4.1.Productos utilizados

4.1.1.Instrumentación

4.1.2.Procedimiento

5.Histología

5.1.Tinción con violeta de cresilo

5.1.1.Procedimiento

6.Diseños experimentales

6.1.Lesiones de la corteza frontal medial o sulcal de la rata y aprendizaje de una tarea de alternancia en caja de Skinner

6.1.1. Tiempo ilimitado.

6.1.2. Tiempo Fijo

6.2.Lesiones de la corteza frontal medial o sulcal de la rata y retención de una tarea de alternancia en caja de Skinner

6.3.Inactivación de la corteza frontal medial o sulcal de la rata y ejecución de una tarea de alternancia en caja de Skinner

6.4.Administración de agonistas y antagonistas gabaérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y noradrenérgicos en la corteza frontal medial, y ejecución de una tarea de alternancia en caja de skinner

8.Análisis estadístico

IV.RESULTADOS.....43

1.Efecto de lesiones de la corteza frontal medial o sulcal de la rata en la ejecución de una tarea de alternancia en caja de Skinner

1.1. Efecto sobre el aprendizaje

1.1.1. Tiempo ilimitado.

1.1.2. Tiempo fijo

1.2. Efecto sobre la retención

2. Efecto de la administración de tetrodotoxina en la corteza frontal medial o sulcal de la rata sobre la ejecución de una tarea de alternancia en caja de Skinner

3. Efecto de agonistas y antagonistas gabaérgicos sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad general

3.1. Efectos del antagonista del receptor gaba_A bicuculina

3.2. Efectos del agonista del receptor gaba_A muscimol

3.3. Efectos de la administración conjunta de muscimol y bicuculina

4. Efecto de agonistas y antagonistas dopaminérgicos sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad general

4.1. Efectos del antagonista del receptor D1 para dopamina SCH23390

4.2. Efectos del agonista del receptor D1 para dopamina SKF38393

4.3. Efectos de la administración conjunta de SCH23390 y SKF38393

4.4. Efectos del antagonista del receptor D2 para dopamina sulpiride

4.5. Efectos del agonista del receptor D2 para dopamina quinpirole

4.6. Efectos de la administración conjunta de sulpiride y quinpirole

5. Efecto de agonistas y antagonistas colinérgicos sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad general

5.1. Efectos del antagonista del receptor muscarínico para acetilcolina escopolamina

5.2. Efectos del agonista del receptor muscarínico para acetilcolina pilocarpina

5.3. Efectos de la administración conjunta de escopolamina y pilocarpina

5.4. Efectos del antagonista del receptor nicotínico para acetilcolina mecamilamina

6. Efecto de antagonistas noradrenérgicos sobre la ejecución de una tarea de alternancia en caja de skinner y sobre la actividad general

6.1. Efectos del antagonista del receptor α -adrenérgico fentolamina

6.2. Efectos del antagonista del receptor β -adrenérgico propranolol

7.Efectos de la administración conjunta de agonistas y antagonistas gabaérgicos y dopaminérgicos sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad general

- 7.1.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y SCH23390
- 7.2.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y sulpiride
- 7.3.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y SKF38393
- 7.4.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y quinpirole
- 7.5.Efectos de la administración conjunta de muscimol y SCH23390
- 7.6.Efectos de la administración conjunta de muscimol y sulpiride
- 7.7.Efectos de la administración conjunta de muscimol y SKF38393
- 7.8.Efectos de la administración conjunta de muscimol y quinpirole

8.Efectos de la administración conjunta de agonistas y antagonistas gabaérgicos y colinérgicos sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad general

- 8.1.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y escopolamina
- 8.2.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y mecamilamina
- 8.3.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y pilocarpina
- 8.4.Efectos de la administración conjunta de muscimol y escopolamina
- 8.5.Efectos de la administración conjunta de muscimol y mecamilamina
- 8.6.Efectos de la administración conjunta de muscimol y pilocarpina

9.Efectos de la administración conjunta de agonistas y antagonistas gabaérgicos y noradrenérgicos sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad general

- 9.1.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y fentolamina
- 9.2.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y propranolol
- 9.3.Efectos de la administración conjunta de muscimol y fentolamina
- 9.4.Efectos de la administración conjunta de muscimol y propranolol

10.Efectos de la administración conjunta de antagonistas colinérgicos y noradrenérgicos sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad general

- 10.1.Efectos de la administración conjunta de escopolamina y propranolol

11.Efectos de la administración conjunta de antagonistas colinérgicos y dopaminérgicos sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad general

- 11.1.Efectos de la administración conjunta de mecamilamina y sulpiride

V.DISCUSION.....125

- 1.Efecto de lesiones y de la inactivación reversible de la corteza frontal medial ó sulcal de la rata sobre el aprendizaje y la retención de una tarea de alternancia
2. Efecto de la administración de agonistas y antagonistas gabaérgicos en la corteza prefrontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general
- 3.Efecto de la administración de agonistas y antagonistas dopaminérgicos en la corteza prefrontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general
- 4.Efecto de la administración de agonistas y antagonistas colinérgicos en la corteza prefrontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general
- 5.Efecto de la administración de antagonistas noradrenérgicos en la corteza prefrontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general
6. Modulación gabaérgica de los efectos de la administración de agonistas y antagonistas dopaminérgicos en la corteza prefrontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general
7. Modulación gabaérgica de los efectos de la administración de agonistas y antagonistas colinérgicos en la corteza prefrontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general
8. Modulación gabaérgica de los efectos de la administración de agonistas y antagonistas noradrenérgicos en la corteza prefrontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general
- 9.Efectos de la administración conjunta de antagonistas nicotínicos y de los receptores D2 en la corteza prefrontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general
- 10.Efectos de la administración conjunta de antagonistas colinérgicos y noradrenérgicos en la corteza prefrontal medial sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad general

VI.CONCLUSIONES.....147

VII.BIBLIOGRAFIA.....151

I.INTRODUCCION

1. CORTEZA PREFRONTAL DE LA RATA

La corteza prefrontal varía en morfología y complejidad entre especies y alcanza su máximo desarrollo evolutivo en humanos; es debido a este enorme desarrollo por lo que durante mucho tiempo se pensó que los lóbulos frontales albergaban las capacidades intelectuales humanas más elevadas (Fuster 1989). Al contrario que las regiones posterior y temporal de la neocorteza, la corteza del polo frontal de mamíferos no puede ser definida anatómicamente por la entrada predominante de ningún sistema sensorial. Históricamente los lóbulos frontales de primates se dividieron funcional y anatómicamente en dos zonas. Una zona rostral que se caracteriza por una capa IV granular y que no produce movimientos al ser estimulada eléctricamente ni déficits motores o sensoriales graves cuando se extirpa y una zona más posterior sin capa granular que produce movimientos al ser estimulada eléctricamente y grandes deterioros motores cuando se diseca. La corteza frontal granular también se ha denominado corteza prefrontal, aunque la utilización de este último termino ha sido confusa ya que en principio ha tenido distinto significado para los diferentes autores que lo han utilizado. Filogenéticamente, la designación de corteza granular frontal es un problema ya que las especies no-primates tienen un área frontal granular muy modesta o ausente. Debido a las grandes diferencias existentes en la topografía y citoarquitectura de este área cortical a lo largo de la escala filogenética se ha definido en función de su conectividad y en particular como la proyección cortical del núcleo mediodorsal talámico, ya que todos los mamíferos parecen tener algún área cortical cerca del polo frontal que recibe proyecciones del núcleo mediodorsal del tálamo, por lo que este área de proyección podría ser considerada equivalente entre mamíferos (Rose y Woolsey 1948, Kolb 1984, Fuster 1989).

1.1. Divisiones citoarquitectónicas de la corteza frontal de la rata

Un estudio detallado de la estructura de la región cortical frontal de la rata (Leonard 1969, Krettek y Price 1977) permite identificar cuatro divisiones principales: el área precentral, el área prelímbica rostral, el área orbital, y el área insular agranular. El área precentral medial corresponde probablemente al área frontal de los ojos descrita por estudios de estimulación, mientras que el área precentral lateral (áreas 4 y 6 de Brodman) se ha definido electrofisiológicamente como el córtex motor primario de la rata (Hall y Lindholm 1974). El área prelímbica rostral, situada en la superficie cortical rostromedial, y medial al área precentral, se divide a su vez en tres áreas: área infralímbica (área 25 de Brodman), área prelímbica (área 32 de Brodman), y área cingulada anterior (área 24 de Brodman). El área orbital situada en la zona ventral del polo frontal de la rata a su vez se divide en base a su conectividad talámica en cuatro subáreas: orbital medial, orbital ventral, orbital ventrolateral y orbital lateral. El área insular agranular incluye a su vez tres subáreas: el área insular agranular ventral situada en el banco dorsal de la fisura rinal caudalmente al área orbital lateral, el área insular agranular dorsal situada inmediatamente dorsal al área insular agranular ventral, y el área insular agranular posterior situada caudalmente al área

insular agranular dorsal. Inmediatamente dorsal a la porción caudal del área insular agranular dorsal se encuentra un área insular granular que forma la corteza gustatoria (Benjamin y Akert 1959).

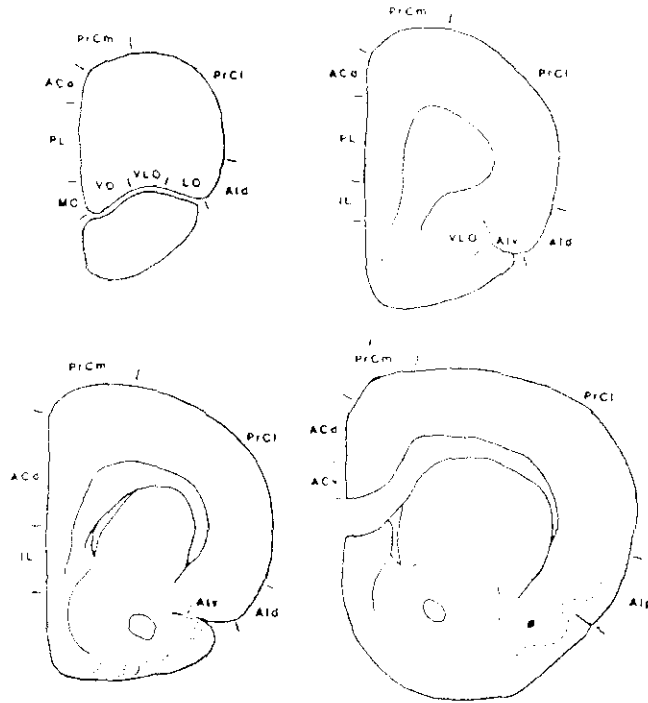


Figura 1. Regiones citoarquitectónicas de la corteza frontal de la rata (Kolb 1984). PrCm: corteza precentral medial, PrCl: corteza precentral lateral, ACd: corteza cingulada anterodorsal, ACv: corteza cingulada anteroventral, PL: corteza prelímbica, IL: corteza infralímbica, Mo: corteza orbital medial, Vo: corteza orbital ventral, VLo: corteza orbital ventrolateral, Lo: corteza orbital lateral, Aiv: corteza agranular insular ventral, Aid: corteza agranular insular dorsal, Aip: corteza agranular insular posterior.

La corteza prefrontal de roedores consiste en dos áreas separadas y discontinuas de proyección del núcleo mediodorsal del tálamo; un área medial situada en la superficie medial frontal del hemisferio y un área sulcal situada en la zona inferior y lateral del hemisferio, inmediatamente encima del sulco rinal. El área prefrontal medial de la rata recibe proyecciones de la porción lateral (área 24, área orbital ventral) y medial (área 32) del núcleo mediodorsal; el área prefrontal sulcal recibe a su vez proyecciones de la porción medial (área insular agranular dorsal) y central (área insular agranular ventral, área orbital lateral) del núcleo mediodorsal. Ninguna de estas dos áreas de proyección del núcleo mediodorsal del tálamo tiene una clara capa IV granular (Leonard 1969).

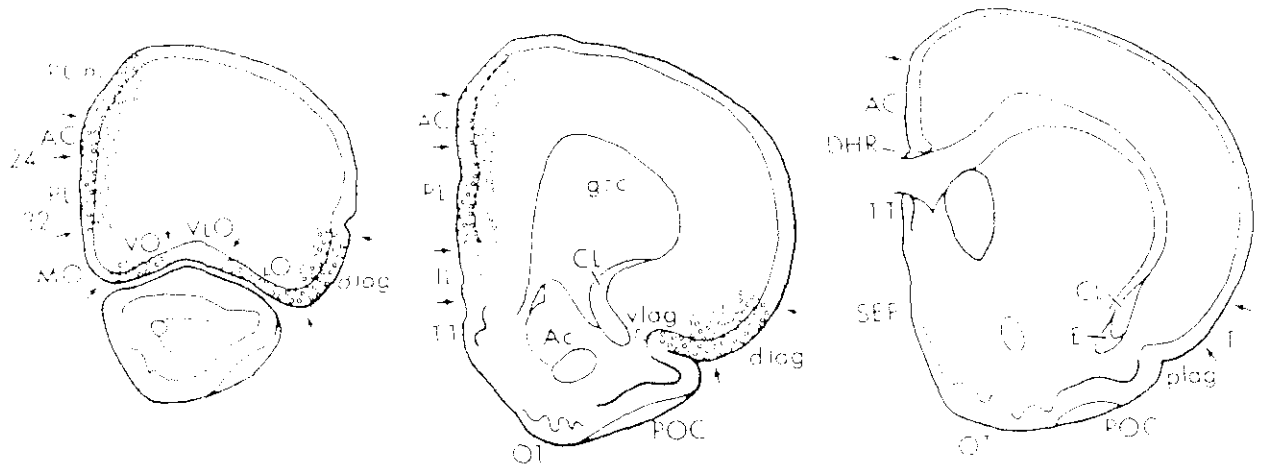


Figura 2: Áreas corticales de proyección del núcleo mediodorsal talámico en la rata (Reep 1984).

1.2. Conectividad de la corteza prefrontal de la rata

La corteza prefrontal de mamíferos se caracteriza por su gran riqueza conectiva. El tálamo proyecta a la corteza de una forma topográficamente definida de manera que bandas mediolaterales de corteza reciben invasión de columnas longitudinales de células talámicas que incluyen porciones de varios núcleos (Kievit y Kuypers 1977). De este modo, otros núcleos talámicos (además del núcleo mediodorsal) como el anteromedial y ventrolateral proyectan a distintas zonas de la corteza prefrontal de la rata. Otras áreas que proyectan topográficamente a la corteza prefrontal de la rata son la corteza piriforme, la amígdala, la sustancia nigra (grupo celular A9), y el área ventral tegmental (grupo celular A10). Además de estas proyecciones específicas, existe un gran número de aferencias que proyectan a toda la corteza cerebral que incluyen las proyecciones serotoninérgicas del rafe dorsal y central, las proyecciones noradrenérgicas del locus

coeruleus, las proyecciones colinérgicas del cerebro anterior basal, así como otras provenientes del núcleo axial del tálamo, claustrum, hipotálamo lateral, zona incerta y núcleos intralaminares y de la línea media del tálamo (Beckstead 1979, Kolb 1984, Fuster 1989).

A su vez, la corteza prefrontal proyecta a otras áreas corticales como la corteza cingulada posterior, retrosplenial, entorrinal y presubicular. Las proyecciones a la corteza presubicular y entorrinal proporcionan una conexión directa con el hipocampo. La corteza prefrontal sulcal proyecta además a la corteza piriforme (Beckstead 1979, Kolb 1984, Fuster 1989). También existen importantes conexiones frontoestriatales. La corteza prefrontal medial proyecta a la zona medial de estriado, y la zona sulcal a la ventrolateral (Divac y Diemer 1980). Las eferencias frontoestriatales son glutamatérgicas e influyen en el sistema dopaminérgico mesolímbico y nigroestriatal (Carter 1982). Existen además conexiones recíprocas con núcleos amigdalinos (basolateral y lateral). Aún cuando las proyecciones corticotálamicas no tienen total reciprocidad con las correspondientes proyecciones tálamocorticales (Beckstead 1979) existen importantes proyecciones a numerosos núcleos talámicos como los núcleos de la línea media y otros núcleos talámicos (que no presentan proyecciones a la corteza prefrontal). La corteza prefrontal proyecta al núcleo lateral y preóptico lateral del hipotálamo, área ventral tegmental y sustancia nigra, mientras que la corteza medial proyecta a pretectum, y colículo superior y la corteza sulcal proyecta al núcleo del tracto solitario. La corteza prefrontal de primates tiene conexiones recíprocas con la corteza parietal, temporal, occipital y entorrinal. Aunque en ratas estas conexiones no están totalmente estudiadas parece apuntarse un paralelismo con el primate (Beckstead 1979, Kolb 1984, Fuster 1989).

2. APRENDIZAJE Y MEMORIA

El aprendizaje puede ser definido como el proceso de adquisición de información sobre el mundo circundante y la memoria como la retención y el almacenamiento de dicha información (Kupfermann 1991). El estudio del aprendizaje se ha utilizado para evaluar el procesamiento cerebral y entender el comportamiento tanto normal como patológico. Así, puede ocurrir aprendizaje en ausencia de comportamiento externo observable, pero dicho aprendizaje sólo puede ser inferido a partir de posteriores cambios observados en el comportamiento o a partir de cambios inducidos en el cerebro. El aprendizaje puede ser medido observando los cambios progresivos en la ejecución de una tarea por un sujeto en función del número de ensayos y del tiempo. La mayoría de los estudios de carácter experimental de aprendizaje se realizan mediante la exposición de los animales a tipos específicos de experiencia sensorial. Existen dos procedimientos o paradigmas principales que dan lugar a la clasificación del aprendizaje en dos grandes clases: asociativo y no asociativo (Pavlov 1927, Skinner 1938, Rescorla 1988, Thompson 1988). Esquemas alternativos de clasificación, no basados en los procedimientos experimentales utilizados, clasifican el aprendizaje y la memoria en base al tipo de conocimiento adquirido por el sujeto (Olton y col. 1979, Tulving y Schacter 1990, Kupferman 1991). En dicha clasificación un mismo procedimiento puede inducir diferentes clases de aprendizaje dependiendo de como el sujeto experimental codifica, almacena o recuerda la

información adquirida. Dentro de este tipo de clasificación se encuentra la memoria reflexiva frente a la memoria declarativa, o la memoria de trabajo frente a la memoria de referencia.

2.1. Clasificación del aprendizaje y la memoria en base al procedimiento experimental utilizado

2.1.1. Aprendizaje no asociativo

El aprendizaje no asociativo resulta cuando el animal es expuesto a un solo tipo de estimulación (Kupfermann 1991). Dicho procedimiento permite al animal aprender sobre las propiedades del estímulo. Dentro del aprendizaje no asociativo se encuentran la habituación y la sensibilización. La habituación es una disminución en la respuesta comportamental a un estímulo no nocivo y la sensibilización es un incremento en respuesta a una amplia variedad de estímulos tras un estímulo intenso o nocivo. Los efectos de un estímulo sensibilizante pueden anular los efectos de la habituación, proceso que se denomina deshabitución.

2.1.2. Aprendizaje asociativo

El aprendizaje asociativo resulta al aprender el sujeto a relacionar un estímulo con otro (condicionamiento clásico) o a relacionar un estímulo con el comportamiento del sujeto (condicionamiento operante). El condicionamiento clásico (Pavlov 1927, Rescorla 1988) consiste en la adquisición de una respuesta específica a un estímulo que originalmente era inefectivo en la inducción de dicha respuesta. La esencia del condicionamiento clásico es la asociación entre dos estímulos, un estímulo incondicionado, que produce una respuesta no condicionada, y un estímulo condicionado que no produce ninguna respuesta similar a la respuesta incondicionada. La razón por la que la respuesta se llama incondicionada es porque dicha respuesta es innata y se produce siempre ante un estímulo sin necesidad de aprendizaje. Después de que el estímulo condicionado se ha asociado repetidamente con el estímulo incondicionado, el estímulo condicionado induce respuestas denominadas respuestas condicionadas, que son similares a las respuestas incondicionadas. El condicionamiento clásico puede subdividirse a su vez en condicionamiento apetitivo, cuando el estímulo incondicionado es una recompensa, y condicionamiento aversivo, cuando el estímulo incondicionado es nocivo. Al presentarse repetidamente emparejados el estímulo condicionado y el estímulo incondicionado, el estímulo condicionado se convierte en una señal anticipadora del estímulo incondicionado y el animal responde al estímulo condicionado como si se estuviese preparando para el estímulo incondicionado. De este modo, el condicionamiento clásico es una forma por la que los sujetos aprenden a predecir las relaciones entre acontecimientos. Una respuesta condicionada ya establecida disminuye su intensidad o probabilidad de ocurrencia si el estímulo condicionado se presenta repetidamente sin el estímulo

incondicionado, denominándose a este proceso extinción. La extinción es un mecanismo tan importante y adaptativo como el condicionamiento ya que continuar respondiendo a estímulos que ya no son significativos resulta maladaptativo (del Cerro y Borrell 1987, 1991).

El condicionamiento operante (Thondike 1911, Skinner 1938) también se denomina condicionamiento instrumental o aprendizaje de ensayo/error. Consiste en la formación de una *relación predictiva entre un estímulo y una respuesta, en un modo tal que el animal aprende a predecir las consecuencias de su propio comportamiento*. Los mismos principios previamente expuestos para el condicionamiento clásico son válidos también para el condicionamiento operante.

2.2. Clasificación del aprendizaje y la memoria en base al tipo de información adquirida

2.2.1. Memoria reflexiva y memoria declarativa

La memoria reflexiva posee una cualidad automática, y su formación así como la posterior utilización no depende de procesos como la comparación, la evaluación, la consciencia o la atención (Kupfermann 1991). La memoria reflexiva se acumula lentamente a través de la repetición durante muchos ensayos (i.e. aprendizaje de procedimientos o hábitos). La memoria declarativa, por el contrario, depende de la reflexión consciente para su adquisición y posterior utilización. En su adquisición están implicados procesos de evaluación, comparación e interferencia, y su adquisición queda establecida en una sola exposición o ensayo (i.e. memoria de experiencias pasadas). La repetición continuada puede transformar la memoria declarativa en reflexiva (Kupfermann 1991).

2.2.2. Memoria de referencia y memoria de trabajo

La memoria de referencia está basada en la adquisición de información para la resolución de tareas en base a toda una serie de estímulos externos que guían al sujeto hacia la respuesta correcta (Olton y col. 1979). La información adquirida por la configuración de estímulos externos puede ser utilizada para la resolución de todos los ensayos de la tarea. Así, un estímulo auditivo o un estímulo luminoso indican la palanca que un sujeto experimental debe presionar en una tarea de condicionamiento operante, o toda una configuración de estímulos ambientales indican el lugar exacto al que ha de dirigirse (i.e. tareas de aprendizaje espacial). La memoria de trabajo, sin embargo, se basa en la adquisición de representaciones internas de estímulos con pocas referencias externas. La información adquirida en un ensayo sirve para la resolución del ensayo siguiente. Así, en la ejecución de una tarea de alternancia la respuesta correcta se puede predecir a partir de la respuesta inmediatamente anterior. Se trata por tanto de un tipo de memoria que

requiere de la formación de asociaciones flexibles entre estímulo y respuesta, y resulta altamente susceptible a la interferencia (Olton y col. 1979).

2.3. Bases neurales de la memoria

La memoria consta de distintos estadios y está continuamente cambiando. La mayor parte de la extensa literatura existente sobre la neurobiología de la memoria ha sido obtenida fundamentalmente del estudio del funcionamiento cerebral mediante lesiones (Foreman 1983, Bartus y col. 1985, Kesner y Holbrook 1987, Kolb 1987, Poucet 1990), estimulación eléctrica (Skinner y Lindsley 1967, Stamm 1969, Fuster 1989) y manipulación farmacológica (Beatty y Bierley 1985, Klockgether y col. 1988, Levin y col. 1992). Este tipo de tratamientos pueden hacer perder selectivamente la memoria de los acontecimientos que ocurrieron antes (amnesia retrógrada) o después de la manipulación (amnesia anterógrada) (Riekkinen y col. 1991, Bermudez-Rattoni y col. 1991). Un aspecto importante a tener en cuenta es que la memoria resulta más fácilmente alterable cuanto más reciente ha sido la adquisición del aprendizaje. El estudio de la retención y desorganización de la memoria ha contribuido a la formación de un modelo general de la memoria (Kupfermann 1991). La entrada de información al cerebro se procesa en un almacenamiento de memoria a corto plazo de capacidad limitada y de corta duración; esta información se transforma *mas tarde en un almacenamiento permanente a largo plazo*. La memoria a largo plazo se divide a su vez en una forma intermedia relativamente sensible a ser desorganizada y una verdadera forma a largo plazo muy insensible a la desorganización. Para completar el modelo existe un sistema que funciona recuperando la información almacenada cuando es requerida específicamente (Kupfermann 1991).

La memoria a corto plazo posee una base dinámica mientras que la memoria a largo plazo está representada en cambios físicos (o plásticos) en el cerebro. Existen distintos tipos de memoria a corto plazo. Una forma de memoria a corto plazo muy breve y simple es la *codificada por cambios físicos transitorios en el receptor sensorial (i.e. memoria visual)* (Tulving 1990, Kandel y col. 1991). La memoria a corto plazo de mayor duración puede estar mediada por una gran variedad de cambios plásticos a corto plazo en la transmisión sináptica (i.e. inhibición presináptica, potenciación postetánica). Otro mecanismo para la codificación de la memoria a corto plazo es el almacenamiento de la información en forma de actividad neural mantenida por conexiones de retroalimentación excitatoria entre neuronas, en forma de circuitos reverberantes que *pueden mantenerse activos durante un periodo de tiempo*. Sin embargo, la memoria a largo plazo induce un cambio funcional persistente en el cerebro que se refleja en alteraciones en las conexiones entre neuronas (Kandel y col. 1991, Kupfermann 1991).

Los cambios físicos que codifican la memoria están localizados en múltiples regiones del sistema nervioso. Durante mucho tiempo se trató de localizar la situación exacta del aprendizaje (engrama) en el cerebro (Lashley 1950). Prácticamente todas las regiones del sistema nervioso poseen neuronas con las propiedades de plasticidad necesarias para el almacenamiento de la memoria. Aún para el comportamiento más sencillo, existen varios canales paralelos de

entrada de información al sistema nervioso que se almacena posteriormente en distintas regiones del cerebro. Los modelos neurales de memoria consisten en patrones de cambios de conexiones específicas distribuidas a lo largo de estas redes neuronales de entrada de información. El procesamiento en paralelo puede explicar, en parte, porque una lesión restringida no elimina completamente o de forma permanente un aprendizaje específico. Aunque los cambios plásticos que representan el aprendizaje están localizados en neuronas específicas, la naturaleza compleja de muchas tareas de aprendizaje hace probable que estas neuronas estén extensamente distribuidas por el sistema nervioso central (Thompson 1988, Kupfermann 1991).

Las distintas clases de aprendizaje y memoria pueden implicar diferentes circuitos neurales. A pesar de que el substrato neural de muchas formas de memoria parece estar extensamente distribuido, algunas tareas de aprendizaje se ven profundamente afectadas por lesiones de áreas circunscritas del cerebro. Así por ejemplo, las lesiones del núcleo interpositus del cerebelo abolen la repuesta condicionada, consistente en cerrar el ojo ante un sonido, que resulta al emparejar el estímulo auditivo con un soplo de aire al ojo, con lo que se establece un reflejo corneal asociado al estímulo auditivo (Thompson 1988). Lesiones del lóbulo temporal o del diencefalo interfieren con la retención de nuevas memorias mientras que relativamente no afectan memorias previamente adquiridas, por lo que estas estructuras parecen no ser en sí mismas almacenes de memoria. Así, pacientes con lesiones en el lóbulo temporal que sufren amnesia anterógrada, son capaces de retener nueva información tan solo durante cortos periodos de tiempo por lo que esta estructura parece implicada en el proceso por el que la memoria se almacena. Sujetos con lesiones diencefálicas, como consecuencia de alcoholismo crónico (síndrome de Korsakoff), muestran deterioros en el aprendizaje similares a los observados tras lesiones del lóbulo temporal (Penfield 1958, Kandel 1991)

2.4. Metodos de estudio de la función cortical

2.4.1. Lesiones

El abordaje más clásico para el estudio de la función de áreas específicas del sistema nervioso ha sido el análisis de los efectos comportamentales inducidos tras lesiones de dichas áreas. Las lesiones pueden realizarse mediante procedimientos quirúrgicos, disecando directamente el tejido neural, o destruyéndolo por electrocoagulación o por inyección de neurotoxinas específicas. Los estudios de lesiones aunque han permitido desvelar la implicación de áreas específicas en determinados comportamientos, llevan siempre asociados problemas de interpretación debido a los numerosos factores secundarios implicados, como son la degeneración de otras estructuras distintas al área objeto de estudio o la posibilidad de que existan reorganizaciones funcionales (Kolb 1984).

2.4.2. Inactivación reversible

Este procedimiento consiste en desorganizar momentáneamente la actividad eléctrica de las neuronas de un área concreta mediante distintas manipulaciones. La inactivación temporal y reversible de la función cortical posee diferentes ventajas sobre la ablación quirúrgica. No se producen efectos secundarios como reorganizaciones funcionales o cambios en otras áreas cerebrales, y permite el uso del mismo sujeto experimental repetidamente, incluso como su propio control. Existen distintos procedimientos para inducir inactivación, como la aplicación de corrientes eléctricas, el bloqueo criogénico o la utilización de compuestos químicos.

La estimulación eléctrica es una forma de inducir una desorganización reversible y localizada de la función cortical. Así, cuando se aplica una corriente eléctrica de intensidad adecuada en la corteza prefrontal, se observan las mismas manifestaciones que tras su ablación. La reversibilidad de los efectos hace posible delimitar no solo el área exacta implicada en la ejecución de un determinado comportamiento sino también el momento de la secuencia comportamental en el que la integridad funcional de la corteza prefrontal es mas crítica (Stamm 1969, Fuster 1989)

La aplicación localizada de frío es otro metodo utilizado para inactivar temporalmente la corteza. Al enfriar la superficie cortical hasta temperaturas inferiores a las fisiológicas se deprime la actividad eléctrica de las neuronas subyacentes de forma reversible. Entre los 20°C y los 29°C de temperatura la mayoría de las células corticales se encuentran despolarizadas, su patrón de disparo está alterado en cuanto a frecuencia y amplitud e incluso algunas neuronas dejan de mostrar potenciales de acción. Todos estos cambios son totalmente reversibles. El bloqueo criogénico induce en la corteza prefrontal los mismos deterioros comportamentales que su lesión (Fuster 1989).

Por último, otro abordaje para la inactivación reversible de áreas corticales concretas es la utilización de compuestos químicos. La naturaleza de dichos compuestos es variada al igual que su mecanismo de acción (i.e. activación de receptores para neurotransmisores específicos, bloqueo de canales iónicos, etc.). Así, la tetrodotoxina bloquea el canal de sodio dependiente de voltaje, anulando la transmisión nerviosa en el área específica durante un periodo de tiempo que va desde treinta minutos a dos horas y cuyo efecto revierte totalmente a las veinticuatro horas. (Bermudez-Rattoni y col. 1991, Bucherelli y Tassoni 1992)

3. IMPLICACION DE LA CORTEZA PREFRONTAL EN EL COMPORTAMIENTO

3.1. Efecto de la ablación de la corteza prefrontal sobre el comportamiento

Tanto en estudios clínicos como en experimentación básica se ha observado que lesiones de la corteza prefrontal producen una variedad de efectos sobre el comportamiento (Kolb

1984, Fuster 1989). La mayor parte de los datos conocidos sobre la función prefrontal se han obtenido a partir de los efectos producidos por lesiones y en menor grado por estudios electrofisiológicos o neuroquímicos.

Al igual que ocurre en primates y otras especies de mamíferos es posible disociar al menos dos áreas funcionales principales en la corteza prefrontal de la rata al analizar los efectos producidos sobre el comportamiento tras lesiones. Una situada en la porción medial del polo frontal del hemisferio denominada corteza frontal medial, y otra situada en la zona dorsal de la fisura rinal en el polo frontal denominada corteza frontal ventral o sulcal (Leonard 1969, Kolb 1984, Fuster 1989).

– **Síntomas motores.** Lesiones corticales anteriores a la corteza motora no producen deterioros motores tan severos como las lesiones de dicha corteza, aunque es posible observar deterioros poco notorios de movimientos voluntarios asociados a las lesiones de la corteza prefrontal (Kolb 1984). La ablación de la corteza frontal medial produce deterioros crónicos en el uso coordinado de las extremidades anteriores (i.e. manipulación de comida), mientras que la lesión de la corteza sulcal produce deterioros severos en la extensión de la lengua (Kolb y Whishaw 1983b). Un déficit motor característico inducido tras lesiones tanto de la corteza frontal medial como de la corteza frontal sulcal es la desinhibición de las extremidades anteriores en la natación (Kolb y col. 1977, Kolb y Whishaw 1983). Este deterioro en la conducta natatoria ha sido interpretado como una desinhibición, provocada por las lesiones prefrontales, de estructuras subcorticales (Vanderwolf y col. 1978), un deterioro del control central de la musculatura distal o un deterioro en la habilidad motora consistente en la imposibilidad de realizar pequeños movimientos rotatorios con las porciones distales de las extremidades (Whishaw y col. 1983).

– **Inhibición de respuestas.** Los estudios sobre inhibición de respuestas en animales se han obtenido en su mayoría del aprendizaje de tareas en las que el animal debe adquirir una estrategia para solucionar un problema y más tarde emitir una respuesta incompatible con el aprendizaje inicial. Las lesiones prefrontales inducen una incapacidad en la inhibición de respuestas ya aprendidas que puede observarse claramente en pruebas de reversión (Kolb y col. 1974, Castro-Alamancos y Borrell 1992). En este tipo de pruebas el animal aprende a responder a un estímulo particular o a dirigirse a un sitio concreto para recibir una recompensa. Durante la fase de reversión, sólo se obtiene recompensa si la respuesta se emite ante un estímulo o lugar diferente. Las lesiones prefrontales inducen una gran dificultad en el cambio de unas estrategias de respuesta a otras (Eichenbaum y col. 1983). De forma similar ocurre en las tareas de extinción, en las que una respuesta que en principio está recompensada (i.e. presionar una palanca), en la fase de extinción deja de estarlo. Los animales con lesiones prefrontales continúan respondiendo en ausencia de recompensa durante mucho más tiempo que los animales normales (Kolb 1974). Las lesiones de la corteza frontal sulcal parecen ser las más efectivas en la inducción de este tipo de deterioro que se ha denominado perseveración. Las lesiones de la corteza frontal medial, aunque en menor grado, también inducen perseveración en la respuesta correcta previa (Kolb 1974). También puede considerarse un déficit en inhibición de respuestas el deterioro natatorio comentado anteriormente, o los observados en los comportamientos específicos de especie que requieren del

encadenamiento de una serie de unidades comportamentales, ya que en este último caso el animal inicia la secuencia pero no es capaz de cambiar a la siguiente unidad comportamental (Kolb 1984).

– **Ordenación de secuencias comportamentales.** La manifestación mas característica inducida tras lesiones prefrontales es la inhabilidad del sujeto para combinar series de acciones en una secuencia comportamental o de recordar el orden en el que se han producido los acontecimientos. La mayoría de estos estudios se han realizado mediante pruebas de aprendizaje en las que se introduce un retraso entre el estímulo y la respuesta, así como estudiando comportamientos característicos de especie en roedores. En ratas, es fundamentalmente la corteza frontal medial la implicada en este tipo de deterioro de ordenación en serie (Kolb y col. 1974, Kesner y col. 1987, Kesner 1990) observado en pruebas de respuesta retrasada, alternancia retrasada, y alternancia espontánea (Divac y col. 1975, Nonneman y Corwin 1981, Labbe y col 1983). El punto de referencia por excelencia en investigación básica sobre la funcionalidad de la corteza prefrontal son los trabajos de Jacobsen (1935). En estos estudios se manifiesta la importancia de la corteza prefrontal en la organización temporal del comportamiento. Desde entonces han sido numerosos los estudios realizados sobre la función prefrontal utilizando tareas de respuesta retrasada (Kolb 1984, Fuster 1989). Una variante de tarea de respuesta retrasada es la alternancia retrasada, en la que el sujeto debe alternar el lugar de su respuesta entre derecha o izquierda, existiendo un periodo de retraso forzoso entre una respuesta y la siguiente. Un factor importante en la funcionalidad prefrontal, como se ha comentado previamente, es el factor temporal, es decir la longitud del retraso interensayo. Sin embargo, también se observan deterioros significativos tras lesiones prefrontales en la ejecución de tareas de alternancia sin retraso (Skinner y Lindsley 1967, Divac y col. 1975, Labbe y col. 1983, De Brabender y col. 1992). Las pruebas de alternancia se caracterizan porque el lugar correcto de cada respuesta se puede predecir a partir de la respuesta anterior. La tarea es básicamente una forma de reversión de lugar. La alternancia espontánea es una tendencia innata en roedores, siendo incluso posible seleccionar genéticamente la ejecución de altos o bajos niveles de alternancia tanto en ratas como en ratones (Willig y col. 1991). La mayoría de los estudios sobre alternancia espontánea y alternancia retrasada se han llevado a cabo en tareas eminentemente espaciales y han sido implicadas en dicho comportamiento, además de la corteza prefrontal, estructuras tan variadas como el septum, el hipocampo, los cuerpos mamilares, los núcleos dorsomedial del tálamo, anteroventral del tálamo o las radiaciones talámicas anteriores (fascículo talámico inferior), así como la corteza entorrinal o el núcleo mediano del rafe, ya que la lesión de las mismas provoca deterioros en la ejecución de tareas de alternancia (Skinner y Lindsley 1967, Nonneman y Corwin 1981, Labbe y col 1983, Asin y Fibiger 1984, Ramirez y Stein 1984, Sakurai y Sugimoto 1986, Brito y Brito 1990). Este deterioro se ha interpretado como un déficit en la orientación espacial o una incapacidad de recordar el último acontecimiento de la serie. Muchos patrones de comportamiento específicos de cada especie, el repertorio de acciones fijas que se observa característicamente en todos los individuos de una especie en su ambiente natural (i.e. la manipulación de comida en la rata, la construcción de nidos, el comportamiento maternal y sexual), necesitan de esta secuenciación temporal del comportamiento. Todos ellos necesitan que actos comportamentales discretos se combinen secuencialmente para dar un comportamiento organizado. La lesión de la corteza frontal medial de la rata interfiere con la secuencia normal de estos comportamientos que se han definido como comportamientos dirigidos a una meta (Kolb y Nonneman 1975, Kolb y col. 1977).

- **Orientación espacial.** Lesiones prefrontales producen desórdenes del procesamiento o la orientación espacial y en la rata es la corteza frontal medial la principalmente implicada en este deterioro. Las tareas espaciales se definen según la estrategia utilizada en su resolución. En una tarea espacial la recompensa es contingente con ir a un lugar determinado y el lugar correcto puede estar definido por estímulos próximos al mismo (tareas de taxis), por una configuración de estímulos distales (tareas de mapeo), o por la ruta que ha de seguirse (tareas de praxis). Las lesiones prefrontales tanto mediales como sulcales no afectan la ejecución de tareas de taxis en las que un estímulo guía al animal hacia la meta (Kolb y col. 1974, Whishaw y Kolb 1984). Sin embargo, en pruebas espaciales de mapeo en las que el animal debe aprender a ir a un punto definido en el espacio respecto a toda una serie de referencias distales, los animales lesionados tanto en la corteza medial como en la sulcal muestran un deterioro que se manifiesta en un enlentecimiento en la adquisición de la tarea (Kolb y col. 1982, Kolb y col. 1983, Batuev y col. 1990). En tareas espaciales de praxis que requieren del aprendizaje de una ruta específica para alcanzar la meta, tan solo las lesiones de la corteza frontal medial producen deterioros (Thomas y Weir 1975).

- **Comportamiento social y afectivo.** Existen pocos estudios sobre cambios en el comportamiento social de roedores con lesiones en la corteza prefrontal. En ratas, se ha observado que las lesiones de la corteza frontal sulcal inducen un incremento en la agresividad. Este aumento en agresividad se ha interpretado como consecuencia de su hiperreactividad o como resultado de la desorganización en discriminación olfativa por su importante implicación en el comportamiento social de roedores (Kolb 1974a, De Bruin y col 1983). Las lesiones de la corteza frontal medial parecen tener menores efectos sobre el comportamiento agresivo aunque parecen inducir efectos sobre el comportamiento sexual del animal (Lubar y col. 1973).

- **Espontaneidad comportamental.** La disminución del número de vocalizaciones espontáneas en roedores con lesiones sulcales y la incapacidad de iniciar nuevas estrategias de respuesta en situaciones nuevas puede interpretarse como un síntoma de disminución de fluidez comportamental (Kolb y col. 1974, Kolb y col. 1983, Kolb 1984).

- **Olfación.** En roedores, al igual que en otras especies, las lesiones de la corteza sulcal inducen un deterioro severo en discriminaciones olfativas (Eichenbaum y col. 1983b). La corteza sulcal de roedores tiene entradas olfativas importantes por lo que parece lógico su implicación en dichas tareas.

- **Habitación.** Lesiones de la corteza prefrontal medial o sulcal inducen un deterioro en la habitación (disminución cuantitativa gradual de respuesta que se produce como consecuencia de una exposición repetida a un estímulo es menor). Se ha hipotetizado que la corteza prefrontal participa en el proceso de habitación acelerando los cambios plásticos que ocurren en algún otro lugar del sistema nervioso central, ya que las lesiones prefrontales retardan o previenen la habitación, y sin embargo la estimulación eléctrica de la corteza prefrontal acelera la habitación, y la ablación prefrontal no afecta la habitación previamente establecida (Kolb 1984).

- **Comportamiento asociativo.** Lesiones prefrontales producen un deterioro en el aprendizaje de asociaciones arbitrarias entre una serie de estímulos y una serie de respuestas que no guardan una relación natural con el estímulo (Petrides 1982, Eichenbaum y col. 1983, Thorpe y col. 1983, Fuster 1989, Batuev y col. 1990).

- **Actividad y ritmos.** El efecto más conocido de las lesiones prefrontales es que inducen un aumento en actividad (Lynch 1970, Kolb 1974b). Las lesiones sulcales además de producir un incremento inmediato y crónico en actividad (Lynch 1970, Kolb 1974b, De Bruin y col. 1983), desorganizan el ritmo circadiano normal del animal (Kolb 1974b). Las lesiones de la corteza frontal medial también producen efectos sobre la actividad que pueden ser disociados de los inducidos tras lesiones de la corteza frontal medial (Lynch 1970). Todos los tratamientos que normalmente incrementan los niveles de actividad (i.e. privación, estrés, amfetamina) incrementan estos efectos inducidos por las lesiones prefrontales.

- **Alimentación.** Las lesiones de la corteza sulcal provocan efectos anoréxicos y letárgicos durante las fases iniciales tras la lesión (Kolb y Nonneman 1975). Esta afagia se debe a la desorganización transitoria en la habilidad de encadenar las secuencias de movimientos necesarios para comer (Kolb y col. 1977), un impedimento crónico en lamer (Kolb y Nonneman 1975, Kolb y Whishaw 1983) y una reducción crónica del ajuste del peso corporal medio del animal (Kolb y col. 1977, DeBruin y col. 1983), que puede tener relación con la asociación de la corteza frontal sulcal con el sistema límbico, por lo que podría estar jugando un importante papel en la regulación de mecanismos homeostáticos o viscerales.

En resumen, la corteza frontal medial está implicada en mecanismos de coordinación motora, ordenación de secuencias conductuales, habilidad espacial y capacidad para el cambio de estrategias comportamentales. La corteza sulcal está implicada en mecanismos de formación de contingencias entre estímulos, respuestas y refuerzos, discriminación olfativa, actividad motora general, ingesta y comportamiento social.

4. NEUROTRANSMISIÓN EN LA CORTEZA PREFRONTAL

4.1 Mecanismos de transmisión nerviosa

Las células nerviosas se comunican de forma rápida y precisa a través de dos mecanismos: *conducción axónica* y *transmisión sináptica*. El término *sinapsis* fue acuñado por Sherrington (1947) para describir la zona de contacto especializada entre dos neuronas descrita por primera vez de forma histológica por Ramón y Cajal (1911). La transmisión sináptica puede ser de dos tipos; química y eléctrica. Las sinapsis eléctricas son menos comunes en cerebro que las químicas; son muy rápidas pero poco flexibles, pueden ser uni o bidireccionales y permiten la transmisión rápida y sincronizada de una serie de células. La sinapsis química media tanto acciones

excitatorias como inhibitorias, amplifican la señal y son capaces de sufrir cambios, que resultan de gran importancia en la función cerebral (Kandel y col. 1991).

Un neurotransmisor es una sustancia química que es liberada en la hendidura sináptica por una neurona y que ejerce efectos específicos sobre otra célula. Para ser considerada neurotransmisor dicha sustancia debe ser sintetizada en la neurona presináptica, estar presente en el terminal presináptico y liberarse en cantidades suficientes para ejercer su supuesta acción en la célula postsináptica, mimetizar exactamente la acción del transmisor liberado endógenamente cuando es administrada exógenamente (activar los mismos canales iónicos o segundos mensajeros), y por último debe existir un mecanismo específico encargado de retirarla de su lugar de acción (hendidura sináptica). Cada neurona utiliza los mismos mensajeros químicos en todas sus sinapsis. El sistema nervioso utiliza dos grandes clases de mensajeros químicos, moléculas transmisoras de pequeño tamaño y péptidos neuroactivos. Los transmisores de pequeño tamaño en general son aminas, aminoácidos o derivados de aminoácidos, entre los que se encuentran la acetilcolina, dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina, histamina, gaba, glicina, glutamato y aspartato. Hasta cincuenta péptidos han sido caracterizados como neuroactivos, muchos de ellos habían sido identificado previamente como hormonas de liberación hipotalámica (somatostatina, hormona liberadora de corticotropina), hormonas hipofisarias (vasopresina, oxitocina), péptidos hipofisarios (tirotropina, hormona luteinizante), o péptidos gastrointestinales (neurotensina, sustancia P). La diversidad de estos péptidos activos es enorme. Las moléculas transmisoras de pequeño tamaño y los péptidos neuroactivos pueden coexistir en la misma neurona y ser coliberados; cotransmisión (Kandel y col. 1991). Toda sustancia capaz de unirse a un receptor e inducir los mismos efectos que el neurotransmisor específico para ese receptor se denomina agonista, mientras que toda sustancia que es capaz de unirse a dicho receptor, bloqueando la unión del neurotransmisor específico, pero no induce ningún efecto se denomina antagonista.

El neurotransmisor se encuentra dentro de vesículas sinápticas, en el terminal axónico de una neurona presináptica. La llegada del potencial de acción al terminal axónico de una neurona resulta en una apertura de los canales para calcio de la membrana presináptica y es la acumulación de calcio intracelular la que promueve la liberación por exocitosis del neurotransmisor al espacio sináptico. La unión del neurotransmisor a su receptor específico en la membrana postsináptica altera la permeabilidad iónica de la membrana y por tanto el potencial de membrana. El efecto acumulativo de dichos cambios producidos por distintos potenciales de acción presinápticos sobre la membrana postsináptica modifica el disparo de la neurona postsináptica. La acción de un mensajero químico específico en la célula postsináptica depende de la naturaleza de los receptores a los que se une. Los receptores son proteínas de membrana que se unen específicamente a un neurotransmisor liberado por la célula presináptica y llevan a cabo una función efectora en la célula postsináptica mediante la apertura de un canal iónico de forma directa o indirectamente a través de segundos mensajeros. Los receptores que actúan directamente sobre el canal iónico tienen una estructura macromolecular que contiene varias subunidades proteicas en las que se incluye el sitio de unión al neurotransmisor y el canal iónico, de forma que al unirse el neurotransmisor se produce un cambio conformacional que abre el canal iónico. Dentro de este tipo de receptores se encuentran los receptores para acetilcolina, glutamato, glicina y gaba. Otro tipo de receptores, sin embargo, abren canales iónicos indirectamente, están acoplados a proteínas unidoras de GTP que

a través de enzimas productoras de segundos mensajeros como cAMP o diacilglicerol, directamente o mediante fosforilaciones a través de las proteínas quinasas, modulan los canales iónicos. Dentro de este tipo de receptores se encuentran los noradrenérgicos. Estos dos grandes grupos de receptores tienen diferentes funciones. Los acoplados directamente a canales iónicos tienen acciones rápidas y se utilizan comúnmente en los circuitos neurales que subyacen al comportamiento, mientras que los receptores acoplados a canales iónicos de forma indirecta tienen acciones más lentas y duraderas y están normalmente implicados en la modulación del comportamiento, alterando la excitabilidad de las neuronas y la fuerza de las conexiones sinápticas (Kandel y col. 1991).

4.2. Sistema Gabaérgico

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor más abundante de todos los identificados en el sistema nervioso central. Es un transmisor inhibitorio (Iversen y col. 1971). En la mayoría de los casos este neurotransmisor se libera de neuronas de circuitos locales y lo contienen prácticamente todas las interneuronas que se encuentran en el cerebro, aunque también existen neuronas de proyección que utilizan como neurotransmisor el GABA (i.e. células de purkinje, neuronas que proyectan de estriado a sustancia nigra). El GABA produce un incremento en la permeabilidad de la membrana a los iones cloruro que tienden a distribuirse a ambos lados de la membrana de acuerdo con su potencial de equilibrio, similar normalmente al potencial de reposo de la célula. Ya que el potencial de membrana es normalmente más negativo que el potencial de reposo, la acción del gaba con frecuencia disminuye la sensibilidad de la membrana a estímulos despolarizantes subsiguientes (Nicoll y col 1990). El GABA se ha identificado como el principal neurotransmisor inhibitorio utilizado por las neuronas corticales. La mayor parte de la inhibición postsináptica en cerebro tiene como neurotransmisor al GABA. Esta función inhibitoria local la cumple también en la corteza prefrontal (Emson y Lindvall 1979). Las neuronas gabaérgicas de la corteza son interneuronas, que a través de una inhibición lateral juegan un papel crucial en la regulación funcional de la actividad de las neuronas corticales (Fuster 1989, Zafra y col. 1991, Kawaguchi 1992, Pitler y Alger 1992).

El receptor de GABA se caracteriza porque el canal iónico forma parte de su estructura (Nicoll y col 1990). Los receptores para gaba se han clasificado farmacológicamente en tipo GABA_A que se bloquea con bicuculina y tipo GABA_B que se bloquea con baclofen y es insensible a bicuculina. El gaba puede inhibir presinápticamente la liberación de otros neurotransmisores y esta acción es resistente a bicuculina y mimetizada por baclofen (Emson y Lindvall 1979, Fuster 1989, Nicoll y col 1990). Dependiendo del tipo celular, los receptores GABA_B actúan sobre canales de calcio (i.e. células ganglionares de la raíz dorsal) o de potasio (i.e. neuronas corticales). La estimulación de aferencias excitatorias a la corteza evoca en las neuronas potenciales inhibitorios postsinápticos lentos y rápidos. Los rápidos resultan de la activación del receptor GABA_A y los lentos del receptor GABA_B, noradrenalina o serotonina. Los receptores GABA_A estabilizan el potencial de reposo celular al incrementar la conductancia de la membrana al ión cloruro; la

localización de estas sinapsis gabaérgicas inhibitorias en el soma y segmento inicial del axón de la célula postsináptica controla la iniciación del impulso nervioso. En prácticamente todos los casos la activación de aferencias excitatorias a la corteza induce un potencial inhibitorio postsináptico rápido, lo que asegura que la transmisión excitatoria sea extremadamente breve, en la mayoría de los casos un solo potencial de acción. A baja fuerza estimulante se activan los receptores $GABA_A$ en prácticamente ausencia de activación de los receptores $GABA_B$. Cuando la estimulación entrante es más fuerte emerge la inhibición postsináptica lenta, presumiblemente a través de receptores $GABA_B$, que tiende a disminuir la frecuencia en la que la información puede transmitirse a través de la célula, el incremento de conductancia para potasio desactiva los canales de calcio de bajo umbral que están presentes en muchos tipos celulares, evitando que se produzcan descargas (Nicoll y col 1990). Las respuestas $GABA_B$ se evocan más efectivamente en las dendritas y las respuestas $GABA_A$ en el soma neuronal (Emson y Lindvall 1979, Fuster 1989, Nicoll y col 1990). En corteza las neuronas gabaérgicas se encuentran en todas las capas, pero son especialmente comunes en las capas II y IV. El gaba está principalmente presente en las células no piramidales que en la corteza, al igual que en otras áreas cerebrales, parece que juegan una función inhibitoria local, posiblemente una inhibición lateral que modula los patrones excitatorios de las neuronas prefrontales (Nicoll y col 1990, Emson y Lindvall 1979, Fuster 1989).

Los primeros estudios sobre la implicación de la neurotransmisión gabaérgica en el comportamiento se realizaron administrando antagonistas sistémicamente. Estos estudios indicaron que el bloqueo gabaérgico potencia la retención. Estudios posteriores con inyecciones sistémicas o intracerebrales de agonistas o antagonistas gabaérgicos confirmaron estas observaciones (McGaugh 1989, Brioni y col. 1989, 1990). Se ha descrito que la administración de agonistas y antagonistas gabaérgicos afecta directamente la ejecución de tareas conductuales o potencia los deterioros causados por la manipulación de otros sistemas de neurotransmisores (Brioni y col 1989, Decker y McGaugh 1991, Chrobak y Napier 1992). Parece que su papel neuromodulador sobre otros sistemas de neurotransmisores y por tanto el efecto ejercido sobre éstos, es el responsable último de los deterioros conductuales observados tras manipulaciones gabaérgicas. Así, generalmente se obtienen los mismos resultados inhibiendo la neurotransmisión excitadora o activando la neurotransmisión gabaérgica (Zafra y col 1991). El efecto inhibitorio de la neurotransmisión gabaérgica sobre la innervación colinérgica es el que ha recibido un mayor interés, aunque también se ha estudiado la inhibición por parte de gaba de la innervación dopaminérgica y el efecto opuesto que ejerce sobre la transmisión noradrenérgica (Carlsson y Biswas 1978, Brioni y col. 1990, Majchrzak y col. 1990, Dudchenko y Sarter 1991). Las inyecciones intracerebroventriculares o intraperitoneales de agonistas gabaérgicos causan un aumento dosis dependiente de las concentraciones de dopamina y una disminución en las concentraciones de noradrenalina, efectos que son parcialmente revertidos por la administración de antagonistas gabaérgicos. Estas observaciones sugieren que el GABA directa o indirectamente inhibe el disparo de las neuronas dopaminérgicas y ejerce el efecto opuesto sobre las noradrenérgicas (Carlsson y Biswas 1978). Así mismo los agonistas gabaérgicos inhiben la actividad de las neuronas colinérgicas en todas las áreas cerebrales estudiadas (Blaker y col. 1984, Wood y col. 1986).

4.3. Sistema Dopaminérgico

Clásicamente se han descrito a nivel del SNC cuatro sistemas dopaminérgicos principales (Emson y Lindvall 1979, Iversen 1984, Nicoll y col. 1991). El sistema nigroestriatal, cuyas células de origen se sitúan en la sustancia negra mesencefálica (grupo celular A9) y proyectan a los núcleos caudado y putamen. Los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical con origen en el área ventral tegmental (grupo celular A10) que proyectan a la corteza frontal, cingulada y entorrinal, o a estructuras límbicas que incluyen el núcleo accumbens, bulbos olfatorios y amígdala. Por último, el sistema dopaminérgico tuberohipofiseal que conecta el núcleo arcuato del hipotálamo con la hipófisis. En la corteza cerebral, la densidad de fibras dopaminérgicas es máxima en el polo anterior y disminuye progresivamente en dirección rostrocaudal. Los terminales dopaminérgicos se encuentran principalmente distribuidos en el lóbulo frontal y área entorrinal ventral. En la corteza prefrontal se pueden diferenciar tres sistemas de terminales dopaminérgicos distintos en base a su morfología, distribución de fibras y localización de células de origen (Lindvall y col. 1978). El sistema anteromedial dopaminérgico, fundamentalmente localizado en la parte pregenual de la corteza anteromedial, se extiende hasta el polo frontal, pero la mayoría de las fibras se encuentran alrededor de la cápsula externa. Las fibras dopaminérgicas se distribuyen a través de las capas II a VI con la mayor densidad en la capa V y VI y algunas fibras dispersas en la capa molecular. Una pequeña parte del sistema se extiende disminuyendo progresivamente en densidad, en la parte supragenual de la corteza anteromedial, donde las fibras se distribuyen sólo en las capas corticales basales. Por otra parte, el sistema dopaminérgico suprarinal se puede considerar una continuación lateral del sistema anteromedial, que se localiza dorsalmente a la fisura rinal. La inervación dopaminérgica es más densa en las capas basales pero algunos axones se extienden hasta la capa molecular. El sistema suprarinal se continúa caudalmente alrededor del sulco rinal en estrecha relación con el claustrum dando origen al sistema dopaminérgico perirrinal que a nivel caudal es continuo con la inervación dopaminérgica de la corteza piriforme. En el sistema dopaminérgico supragenual, al contrario que el anteromedial y suprarinal, las fibras se distribuyen en las capas corticales superficiales con mayor densidad en la capa III extendiéndose hasta la capa II y la molecular. El sistema dopaminérgico supragenual se encuentra en una área restringida de la parte supragenual de la corteza anteromedial (corteza cingulada anterior). Las células que dan origen al sistema anteromedial se localizan en el grupo celular A10 del área ventral tegmental, en su parte medial principalmente. El sistema supragenual se origina en los cuerpos celulares distribuidos a lo largo de la extensión mediolateral de la pars compacta de la sustancia negra y en la parte lateral del área ventral tegmental. El sistema suprarinal se origina en el grupo celular A10 del área ventral tegmental dorsolateral. Los axones dopaminérgicos mesencefálicos ascienden junto con los del sistema mesolímbico en el tracto prosencefálico medial; en el hipotálamo algunas fibras dejan el sistema y se unen al *ansa lenticularis* para inervar la corteza entorrinal ventral; otras fibras continúan rostralmente y en la región rostromedial al núcleo accumbens entran dorsorostral y lateralmente a las capas profundas de la corteza anteromedial pregenual o pasan caudalmente sobre el cuerpo calloso a través de la corteza supragenual medial hacia el cingulum. Existe una convergencia entre la inervación dopaminérgica de la corteza prefrontal y la inervación prefrontal del núcleo mediodorsal del tálamo en todos los mamíferos estudiados (Lindvall y col. 1978, Reep y col. 1984, Fuster 1989).

La mayor concentración de dopamina en la corteza prefrontal se encuentra en la corteza anteromedial pregenual y supragenual y en la corteza suprarinal (Lindvall y col 1978).

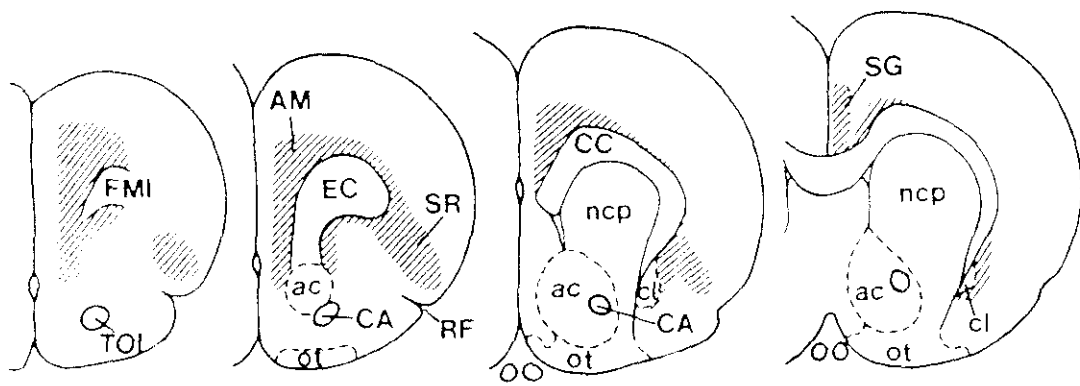


Figura 3: Inervación dopaminérgica de la corteza prefrontal de la rata (Emson y Lindvall 1979). AM: sistema dopaminérgico anteromedial, SR: sistema dopaminérgico suprarinal, SG: sistema dopaminérgico supragenual.

Los receptores dopaminérgicos se han clasificado en dos grandes clases; receptores D1 cuya estimulación lleva al incremento en la formación de AMP cíclico, mientras que la estimulación de los receptores D2 lleva a una disminución de la formación de AMP cíclico (Nicoll y col 1990). En general, los receptores D1 se localizan postsinápticamente en neuronas, mientras que los D2 se denominan autoreceptores porque se encuentran en los cuerpos neuronales o terminales de neuronas dopaminérgicas y están implicados en la síntesis o liberación de dopamina; sin embargo también se ha descrito su presencia en neuronas no dopaminérgicas (Nicoll y col. 1990). Recientemente se ha descrito la distribución de los receptores dopaminérgicos en la corteza

prefrontal, situándose los receptores D1 fundamentalmente en interneuronas y los receptores D2 en neuronas piramidales de proyección (Vincent y col. 1993). Tanto los agonistas del receptor D1 como los agonistas del receptor D2 inducen respuestas inhibitorias o respuestas inhibitorias seguidas de respuestas excitatorias en las neuronas prefrontales (Sesack y Bunney 1989). Existe una correspondencia entre la respuesta inhibitoria de una célula a dopamina y la capa en que esta célula se localiza, de modo que las células prefrontales en las capas V y VI son mucho más sensibles a dopamina, lo que está de acuerdo con la innervación dopaminérgica en este área cortical (Bunney y Aghajanian 1976). El sistema dopaminérgico prefrontal tiene ciertas propiedades peculiares, como es el que la tasa de recambio es superior al de los sistemas nigroestriatal y límbico; así mismo es superior y más irregular el ritmo de disparo de sus neuronas y posee una sensibilidad menor a agonistas o antagonistas dopaminérgicos. Esto último se explica por la aparente ausencia de autoreceptores que regulen la producción de dopamina en las células dopaminérgicas de este sistema (Bannon y Roth 1983).

Por su distribución en el cerebro se puede inferir la importancia de la dopamina en el soporte y la integración neural de la acción motora. El sistema dopaminérgico nigroestriatal está implicado de forma crucial en la actividad motora, y la corteza prefrontal, con elevada concentración de innervación dopaminérgica, podría estar mediando la organización y ejecución del comportamiento motor. En la rata, las lesiones del área ventral tegmental inducen hiperactividad motora e hiperreactividad (LeMoal y col 1976) al igual que las lesiones prefrontales y la depleción dopaminérgica de la corteza prefrontal (Carter y Pycock 1980). Por otra parte, la depleción dopaminérgica de la corteza prefrontal induce deterioros en una serie de tareas y la administración de agonistas dopaminérgicos revierte estos deterioros (Brozoski y col 1979). Se ha observado que la innervación dopaminérgica modula la actividad funcional de las neuronas de la corteza prefrontal de la rata (Mantz y col. 1988). La estimulación del sistema dopaminérgico induce una inhibición fásica de la actividad espontánea de las células de la corteza prefrontal medial y bloquea las respuestas excitatorias elicítadas por estimulación talámica o estimulación estresante leve (Mantz y col. 1988). El efecto principal de la innervación dopaminérgica de la corteza prefrontal es la inhibición de las células piramidales de la capa V (Ferron y col. 1984). Del mismo modo, se ha observado morfológicamente que las terminaciones dopaminérgicas hacen sinapsis con las dendritas de las células piramidales formando contactos sinápticos normalmente simétricos sobre los procesos dendríticos (Van Eden y col. 1987). Estos contactos axoespinosos forman invariablemente parte de un complejo sináptico en que la espina de una neurona piramidal es el blanco de un botón simétrico dopaminérgico y uno asimétrico por lo que parece que la dopamina modula la excitabilidad de las neuronas corticales de proyección alterando las respuestas locales a nivel de las espinas de las aferencias excitatorias (Goldman-Rackic y col. 1989). Se ha observado también que algunas terminaciones dopaminérgicas de la corteza prefrontal sinaptan sobre somas de células gabaérgicas (Goldman-Rackic y col. 1989).

A nivel "funcional", comportamentalmente (no electrofisiológicamente), parece ser que el sistema dopaminérgico mesocortical ejerce una influencia activadora general en la corteza prefrontal y el estrés activa específicamente el sistema dopaminérgico mesocortical (Stamm y col 1989). En estudios electrofisiológicos se ha observado que las células prefrontales que incrementan su actividad durante la emisión de la respuesta operante exhiben sensibilidad a la dopamina (Aou y

col 1983). Los agonistas dopaminérgicos aplicados iontoforéticamente incrementan predominantemente los cambios en actividad (en su mayoría excitatorios) producidos durante la *emisión de la respuesta operante*, mientras que la aplicación de un antagonista dopaminérgico aumenta la actividad de fondo de forma que casi no se observan cambios en actividad prefrontal durante la ejecución de la tarea (Sawaguchi y col 1986). De la misma forma, la mayoría de las células sensibles a dopamina en la corteza prefrontal también aumentan su actividad durante la adquisición de la recompensa (Aou y col 1983). En la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia se propone como posible origen de esta patología un desequilibrio entre la transmisión dopaminérgica cortical y la subcortical. El sistema dopaminérgico mesocortical que inerva la corteza prefrontal ejerce normalmente un control de retroalimentación inhibitoria sobre los componentes dopaminérgicos límbicos. En la esquizofrenia se produciría una reducción en la activación prefrontal por parte del sistema dopaminérgico mesocortical lo que induciría una desinhibición y sobreactivación del sistema dopaminérgico mesolímbico (Kandel y col. 1991).

4.4. Sistema Colinérgico

La acetilcolina fue el primer compuesto que se identificó como neurotransmisor en el sistema nervioso central. Al igual que los sistemas monoaminérgicos es un sistema extremadamente difuso que inerva la mayor parte de las regiones del sistema nervioso central. Los cuerpos celulares de las neuronas colinérgicas están dispersos a lo largo del cerebro y presentes en al menos cuarenta núcleos que incluyen el núcleo basalis, núcleo medial septal, estriado, motoneuronas espinales y tallo cerebral (Nicoll y col. 1990). La innervación colinérgica disminuye progresivamente de las áreas corticales frontales a las occipitales. En la corteza, los axones colinérgicos sinaptan con células piramidales y no piramidales. La acetilcolina fundamentalmente tiene efectos facilitadores sobre las neuronas corticales o hipocámpales, aunque se ha observado también una inhibición debido a una rápida excitación de las interneuronas gabaérgicas. La transmisión colinérgica desde antiguo se ha implicado en la activación cortical. Las inyecciones sistémicas de agonistas colinérgicos desincronizan la actividad cortical y los antagonistas ejercen el efecto opuesto; además, durante la *desincronización cortical* se incrementa la liberación de acetilcolina en la corteza siendo el núcleo basal magnocelular el mediador de estos efectos (Richardson y DeLong 1988).

Estudios farmacológicos han clasificado los receptores para acetilcolina en muscarínicos y nicotínicos. La activación del receptor muscarínico puede resultar en excitación o inhibición. Actualmente se sabe que existen al menos dos subtipos de receptores muscarínicos; M1 y M2, en función a la sensibilidad relativa a la pirenzepina, y se han clonado al menos cuatro tipos funcionales de receptores muscarínicos (Richardson y DeLong 1988, Fuster 1989, Nicoll y col. 1990). Comparada con otros neurotransmisores, la acetilcolina tiene el mayor número de acciones distintas sobre las neuronas del sistema nervioso central. La gran diversidad de acciones se debe a los receptores muscarínicos que inducen la depresión de una variedad de conductancias de potasio, la depresión de conductancias para calcio, activación de conductancias para potasio y activación de conductancias catiónicas (Nicoll y col. 1990). Los receptores nicotínicos inducen una

despolarización rápida debida a un incremento en la conductancia a cationes. Estas acciones diferentes de la acetilcolina se encuentran en varias combinaciones en las distintas clases funcionales de neuronas, no sólo en las distintas partes del cerebro sino también en la misma región. Aún no se han caracterizado totalmente los subtipos de receptores implicados en los distintos efectos muscarínicos ni los mecanismos implicados en el acoplamiento del receptor a los canales iónicos (Nicoll y col. 1990). Los receptores muscarínicos son abundantes en la corteza y están presentes en todas las capas, localizados principalmente en neuronas corticales y los receptores nicotínicos están presentes más densamente en las capas medias y solapan con las proyecciones talámicas debido a su localización presináptica en fibras tálamo-corticales (Sahin y col. 1992). El subtipo M2 está homogéneamente distribuido en la neocorteza pero la proporción M1/M2 es alta en telencéfalo y baja en tallo cerebral (Xu y col. 1989). Los receptores M1 se encuentran mayoritariamente en neuronas colinoceptivas y los M2 en neuronas colinérgicas (Xu y col. 1989). La mayoría de las células sensibles a acetilcolina se encuentran en las capas profundas de la corteza (capa V) y la aplicación de acetilcolina produce un efecto excitatorio predominantemente en las células de la capa V. Las células piramidales de la capa V colinoceptivas proyectan fundamentalmente a estriado, colículo superior y pontino fundamentalmente (Bravo y Karten 1992).

Las lesiones del núcleo basal magnocelular (NBM) origin de la acetilcolina prefrontal, deterioran la ejecución de varias tareas como el laberinto radial, la alternancia en laberinto en T, y el laberinto acuático, y estos deterioros mejoran con el entrenamiento (Bartus y col. 1985, Wenk y col. 1989, Riekkinen y col. 1991). Estos deterioros son debidos a un aumento en la susceptibilidad a la interferencia de ensayos previos, ya que los primeros ensayos no se ven afectados, tratándose por tanto de un déficit de atención (Riekkinen y col. 1991). El NBM parece que está específicamente implicado en el aprendizaje y la reversión y no en la retención de tareas comportamentales (Roberts y col. 1990, Riekkinen y col. 1991). La infusión de gaba en el NBM induce un déficit similar a su ablación en la ejecución del laberinto radial (Rupniak y col. 1991). Las lesiones del núcleo basal magnocelular inducen además hiperactividad motora (Roberts y col. 1990). Las neuronas del NBM responden a estímulos sensoriales, fundamentalmente a estímulos apetitivos e incluso a estímulos que preceden o están asociados con refuerzos, particularmente apetitivos (Richardson y DeLong 1988). La acetilcolina está implicada en la modulación de las respuestas corticales a estímulos sensoriales, aumentando la respuesta de las neuronas corticales a estímulos sensoriales (Pirch y col. 1992). La acetilcolina es capaz de incrementar la capacidad de respuesta de las neuronas hipocámpales y corticales transitoriamente o bajo ciertas condiciones específicas de forma más duradera. La liberación de acetilcolina tras el refuerzo puede producir un incremento transitorio en respuesta de las células corticales que podría formar parte de una respuesta de activación (Richardson y DeLong 1988). La liberación de acetilcolina puede además inducir efectos de más larga duración en el aumento en la capacidad de respuesta de neuronas corticales específicas lo que puede formar parte de un sustrato neural del aprendizaje. Por todo lo referido anteriormente, el NBM parece estar especialmente relacionado con el aprendizaje o la adquisición de nuevas asociaciones y podría contribuir a los efectos facilitadores de la activación sobre el aprendizaje (Richardson y DeLong 1988). En una tarea de condicionamiento operante los cambios en activación de las células sensibles a acetilcolina no se correlacionan con ninguna fase específica de la prueba (fase de emisión de la respuesta operante o fase de obtención de la recompensa). La aplicación de

acetilcolina aumenta la actividad de las neuronas prefrontales durante todas las fases de la prueba (Aou y col. 1983).

Existen numerosos estudios sobre las interacciones funcionales del sistema colinérgico con otros sistemas de neurotransmisión. La administración sistémica de antagonistas colinérgicos reduce el recambio de dopamina en la corteza frontal (Memo y col 1988). Por otra parte, los deterioros inducidos en el laberinto radial por antagonistas muscarínicos se atenúan al coadministrar antagonistas dopaminérgicos (McGurk y col. 1988) y parece ser que son los receptores D1 para dopamina los responsables de la reversión de dichos efectos (Levin y Rose 1991). Resultados similares se obtienen en actividad motora donde los incrementos inducidos por antagonistas muscarínicos se atenúan con antagonistas del receptor D1 para dopamina (McGurk y col 1989). El haloperidol (antagonista dopaminérgico) que atenúa los déficits inducidos por antagonistas muscarínicos, potencia los efectos desorganizantes de antagonistas nicotínicos, y esta potenciación de los efectos de la mecamilamina (antagonista nicotínico) parece implicar el bloqueo de los receptores D2 (no D1) para dopamina (McGurk y col 1989); la estimulación de los receptores D2 (no D1) bloquea los efectos amnésicos de la mecamilamina (Levin y col. 1989). En otra serie de estudios se ha observado que la proporción entre la actividad colinérgica y noradrenérgica es importante y en algunas circunstancias los efectos comportamentales de la depleción colinérgica se pueden aliviar mediante una reducción en la función noradrenérgica (Levin y col. 1992).

4.5. Sistema Noradrenérgico

Es uno de los sistemas de neurotransmisión más difusamente organizados en el sistema nervioso central. Los cuerpos celulares noradrenérgicos forman un grupo compacto denominado locus coeruleus localizado en la sustancia gris central caudal al núcleo pontino y al núcleo tegmental lateral de la formación reticular (Lindvall y col 1978, Emson y Lindvall 1979, Iversen 1984, Nicoll y col. 1990). El número de neuronas del locus coeruleus es bastante pequeño, aproximadamente tres mil cuerpos celulares en el cerebro de la rata. Los axones de las neuronas noradrenérgicas invierten la corteza cerebral siguiendo una ruta directa a través del hipotálamo y entrando a la corteza de ambos hemisferios en el polo frontal para luego girar y dirigirse rostrocaudalmente al resto de las áreas corticales (Morrison y col 1979). Dentro de cada área los terminales noradrenérgicos invierten todas las capas corticales, pero más densamente las capas IV y V. También puede observarse una red de fibras tangenciales que corren paralelas a las capas corticales en la capa I y VI. Los patrones de distribución de dopamina y noradrenalina corticales difieren considerablemente el uno del otro, tanto regionalmente como laminarmente, de forma que donde uno es abundante el otro es escaso y viceversa (Bunney y Aghajanian 1976)

Estudios farmacológicos indican que la noradrenalina puede actuar a través de dos subtipos de receptores; α y β , que a su vez se subdividen en α_1 , α_2 , β_1 y β_2 (Nicoll y col. 1990). El receptor β está acoplado positivamente a la adenilato ciclasa. El receptor β_1 es el principalmente implicado en el funcionamiento neuronal. Los receptores α_1 se localizan postsinápticamente y están

acoplados a la fosfolipasa C y el recambio de fosfoinosítidos. Los receptores α_2 se localizan tanto pre como postsinápticamente y están asociados a proteínas G que se acoplan negativamente a la adenilato ciclasa e independientemente de esta acción bloquean canales para calcio o abren canales para potasio (no se sabe si la misma proteína G está implicada en todas estas acciones). La activación del receptor β causa un bloqueo de una conductancia lenta de potasio activada por calcio después de un tren de espigas, además induce una disminución de la conductancia de potasio en reposo que resulta en una modesta despolarización. La activación del receptor α_1 disminuye la conductancia al potasio en reposo y despolariza fuertemente la neurotransmisión. La activación del receptor α_2 incrementa la conductancia al potasio e hiperpolariza fuertemente la neurona o bloquea los canales para el calcio (Nicoll y col. 1990). El principal efecto de la noradrenalina en las células piramidales de hipocampo es un bloqueo de la corriente lenta de potasio lo que provoca un incremento en el número de potenciales de acción evocados por un pulso de corriente despolarizante. Esta acción está mediada por el receptor β_1 vía adenilato ciclasa. La acción excitatoria de la noradrenalina en una variedad de tipos neuronales resulta de la activación del receptor α_1 debido a una disminución de la conductancia en reposo al potasio. Tanto la activación α_1 como la β resulta en un incremento en la excitabilidad de la neurona. Los distintos efectos de los receptores pueden observarse separados o en conjunto en una misma neurona. En general, los efectos α_2 se observan mayoritariamente en tallo cerebral y espina dorsal. Los α_1 en tallo cerebral, espina dorsal, hipotálamo y tálamo. Los efectos β se encuentran típicamente en corteza. La distribución del receptor sigue este mismo patrón. La noradrenalina actúa a través de los receptores α excitando y a través de los receptores β deprimiendo. La mayoría de las neuronas tienen ambos tipos de receptores (Nicoll y col. 1990). La mayor densidad de terminales noradrenérgicos se encuentran en la corteza cingulada particularmente en su parte anterior y en la corteza frontal (Emson y Lindvall 1979). La distribución de noradrenalina al igual que la de dopamina disminuye gradualmente desde la parte rostral a la caudal de la neocorteza. Sin embargo, al contrario que la innervación dopaminérgica, la noradrenalina tiene similares concentraciones en todas las áreas corticales en la corteza prefrontal (Lindvall y col 1978). El receptor β -adrenérgico se localiza en la corteza de la rata en las capas III y VI y en la parte interna de la capa II (Emson y Lindvall 1979). Existe una correspondencia entre la respuesta inhibitoria de una célula a noradrenalina y la capa en que esta célula se localiza, de este modo las células de las capas II y III son mucho más sensibles a noradrenalina (Bunney y Aghajanian 1976).

En numerosos estudios se ha observado que la noradrenalina no parece tener un papel principal en el aprendizaje y la retención de una serie de tareas como el laberinto acuático y el radial, ya que la ejecución no se ve afectada tras depleciones noradrenérgicas o administración sistémica de antagonistas (Decker y McGaugh 1991, Levin y col. 1992). Sin embargo, la manipulación intracraneal de la función noradrenérgica afecta los mecanismos de aprendizaje y memoria (Decker y McGaugh 1991). Por otra parte, los agonistas noradrenérgicos atenúan los déficits en memoria consecuencia del envejecimiento (Arnsten y Goldman-Rakic 1985). En una tarea de condicionamiento operante las células prefrontales que exhiben una disminución en actividad durante la fase de emisión de la respuesta operante exhiben una correlación significativa con la sensibilidad a la noradrenalina aplicada iontoforéticamente y el bloqueo con antagonistas β -noradrenérgico antagoniza estos cambios de actividad en el patrón de disparo (Aou y col. 1983b).

La interacción noradrenérgica con otros sistemas, como el sistema colinérgico ha demostrado tener gran importancia a nivel comportamental. Tanto en corteza como en hipocampo la noradrenalina inhibe la liberación de acetilcolina (a través de los receptores α_2 localizados en las terminales colinérgicas) (Moroni y col. 1983). Otros estudios sin embargo indican que la noradrenalina reduce la liberación evocada pero no la espontánea de acetilcolina de la corteza (in vitro) (Vizi 1980), mientras que en septum la noradrenalina activa la liberación de acetilcolina. Por otra parte, el tratamiento con antagonistas noradrenergicos (propranolol) o las lesiones del locus coeruleus que por si solo no tienen efecto, potencian marcadamente los efectos inducidos por antagonistas muscarínicos (escopolamina) en la ejecución del laberinto acuatico y el laberinto radial (Decker y Gallagher 1987). Las lesiones del locus coeruleus por si solas no aumentan la actividad locomotora, pero potencian los efectos inducidos por antagonistas muscarínicos (Decker y Gallagher 1987). Así, la combinación de agonistas colinérgicos y noradrenérgicos es mas eficaz mejorando la memoria que cualquiera de los tratamientos por separado (Buccafusco y col. 1992). Datos neurofisiologicos indican que la noradrenalina (a traves de receptores α) aumenta la respuesta de las neuronas corticales somatosensoriales a la acetilcolina aplicada iontoforeticamente (Waterhouse y col. 1981).

II.OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO

El planteamiento del presente trabajo consistió en la utilización de una tarea conductual para cuya correcta ejecución fuese imprescindible la integridad funcional de la corteza prefrontal de la rata, con el fin de estudiar la implicación de los distintos sistemas de neurotransmisores en la funcionalidad de dicho área cortical. Se plantearon los siguientes objetivos:

En primer lugar, analizar el efecto que lesiones discretas o la inactivación reversible de diferentes áreas funcionales de la corteza prefrontal (medial y sulcal) de la rata producen sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad motora con el fin de determinar si estos procedimientos permiten diferenciar funcionalmente a animales lesionados en la corteza prefrontal medial de animales controles o lesionados en la corteza prefrontal sulcal.

En segundo lugar, analizar el efecto que la manipulación del sistema gabaérgico en la corteza prefrontal medial, y en particular la activación o el bloqueo del receptor gaba_A, produce sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad motora.

En tercer lugar, analizar el efecto que la manipulación del sistema dopaminérgico en la corteza prefrontal medial, y en particular la activación o el bloqueo del receptor D1 o del receptor D2 para dopamina produce sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad motora.

En cuarto lugar, analizar el efecto que la manipulación del sistema colinérgico en la corteza prefrontal medial, y en particular la activación o el bloqueo del receptor muscarínico o del receptor nicotínico para acetilcolina produce sobre una tarea de alternancia y sobre la actividad motora.

En quinto lugar, analizar el efecto que la manipulación del sistema noradrenérgico en la corteza prefrontal medial, y en particular el bloqueo del receptor α - o del receptor β -noradrenérgico prefrontal produce sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad motora.

Por último, analizar las posibles interacciones funcionales existentes entre los distintos sistemas neurotransmisores en la corteza prefrontal medial, y fundamentalmente las interacciones del sistema gabaérgico con los sistemas dopaminérgico, colinérgico y noradrenérgico sobre la ejecución de una tarea de alternancia y sobre la actividad motora.

III.MATERIALES Y METODOS

1. ANIMALES DE EXPERIMENTACION

En la realización de este trabajo se han utilizado ratas macho adultas (*Ratus norvegicus*) variedad albina, de la cepa Wistar, procedentes del animalario del Instituto Cajal (Madrid). El peso de las ratas utilizadas siempre estuvo en un rango de 200–250 g.

Los animales se mantuvieron en grupos de 4–5 animales por jaula en una habitación con temperatura ambiente de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, humedad relativa del 50–55%, y fotoperiodo luz–oscuridad de 12/12h (20:00 h comienzo de la fase de oscuridad).

Al comienzo de cada experimento los animales fueron pesados y marcados con el fin de poder controlar la distribución de sus pesos y su identificación posterior.

El horario de trabajo se mantuvo constante dentro de cada prueba y para todos los animales de experimentación.

Los estudios de conducta se realizaron en cámaras de comportamiento diseñadas y equipadas con las condiciones necesarias para la realización de dichas pruebas. Estos recintos están cerrados y desprovistos de ventanas al exterior, si bien poseen un sistema de ventilación que recicla el aire de los mismos. Las condiciones de humedad y temperatura son idénticas a las existentes en el estabulario. Además, durante el desarrollo de las pruebas experimentales el nivel de ruido se mantuvo constante mediante un sonido monótono y permanente, con el objeto de filtrar al máximo los ruidos externos que pudieran desviar la atención de los animales.

2. PRUEBAS COMPORTAMENTALES

2.1. Tarea de alternancia en jaula de Skinner

2.1.1. Descripción del aparato

–Jaula de Skinner LI 836 (Letica, Barcelona). La jaula consiste en una caja de metacrilato y aluminio. Una de sus paredes está compuesta por un comedero central y una palanca a cada lado de éste. Las palancas están conectadas a un dispensador automático de bolas de comida que dispensa las mismas en el comedero. La jaula se encuentra en el interior de una caja de insonorización.

-Sistema de registro. El sistema consta de un multiplexor (Multiplex7, Cibertec) controlado por una tarjeta inserta en un ordenador α -Net 286, y un programa informático denominado "Skinner" (Cibertec, Madrid) que permite establecer las condiciones experimentales y la adquisición y almacenamiento de datos.

2.1.2.Procedimiento.

Al comenzar la experimentación los animales son sometidos a un régimen de *deprivación de comida de 23h* que se mantuvo durante toda la fase experimental (su peso corporal se redujo a un 80-85% del peso medio). Durante 3-6 días los animales fueron moldeados por aproximaciones sucesivas a pulsar una palanca para obtener comida en sesiones de 5-15 minutos. El entrenamiento constó de dos fases:

a) en primer lugar los animales son entrenados a comer en el comedero; la consecución de esta fase consiste en la capacidad del animal para discriminar la presencia de la comida por el ruido del dispensador de comida.

b) en segundo lugar los animales son entrenados a presionar la palanca para obtener comida.

A continuación los animales son sometidos a la prueba de alternancia que consiste en pulsar alternativamente ambas palancas para obtener comida hasta completar un total de 50 respuestas correctas (tiempo ilimitado) o el tiempo determinado para cada experimento (tiempo limitado).

2.1.3.Medidas.

Las medidas obtenidas en la tarea de alternancia fueron las siguientes:

-Respuestas correctas: son aquellas respuestas alternadas entre ambas palancas que obtienen una recompensa consistente en una bola de comida

-Errores: son todas las respuestas sobre una misma palanca en la que ya se ha producido una respuesta correcta y que por tanto no obtienen recompensa.

-Tiempo total : es el tiempo empleado en realizar la prueba.



Figura A: Entrenamiento. El animal presiona la palanca para obtener una bola de comida y tras oír el sonido del dispensador de comida se dirige al comedero.



Figura B: Prueba de alternancia. El animal presiona una de las palancas para obtener una bola de comida y tras oír el sonido del dispensador de comida se dirige al comedero, posteriormente presiona la palanca contraria y de nuevo se dirige al comedero para obtener la recompensa.

2.2. Medida de la actividad general

2.2.1. Descripción del aparato

–Jaula de actividad

La jaula (Digiscan Animal Activity Monitor, USA) consiste en una caja rectangular de metacrilato rodeada de paneles de células fotoeléctricas distribuidos en dos niveles, uno inferior o paneles horizontales y otro superior o paneles verticales. A su vez la jaula se encuentra situada en el interior de una caja de insonorización (Letica, Barcelona).

–Sistema de registro

El sistema consta de un multiplexor (Digiscan Analyser, USA), una tarjeta (Omnitech electronics Inc, USA) inserta en un ordenador Inves286 y un programa informático denominado "Integrated lab animal monitoring system" (V 3.4 D) desarrollado por Omnitech electronics Inc, USA.

2.2.2. Procedimiento.

Se registró la actividad de cada animal durante un total de 14 minutos.

2.2.3. Medidas.

Las medidas obtenidas en la jaula de actividad fueron las siguientes:

–Actividad horizontal: número total de estímulos que reciben las células fotoeléctricas de los paneles horizontales durante el tiempo de muestreo (p.e. deambulación).

–Actividad vertical: número total de estímulos que reciben las células fotoeléctricas de los paneles verticales (p.e. postura erguida).

–Estereotipos o cuentas estereotípicas: número de veces que es estimulada una célula o un grupo de células fotoeléctricas repetidamente (p.e. atusamiento o aseo).

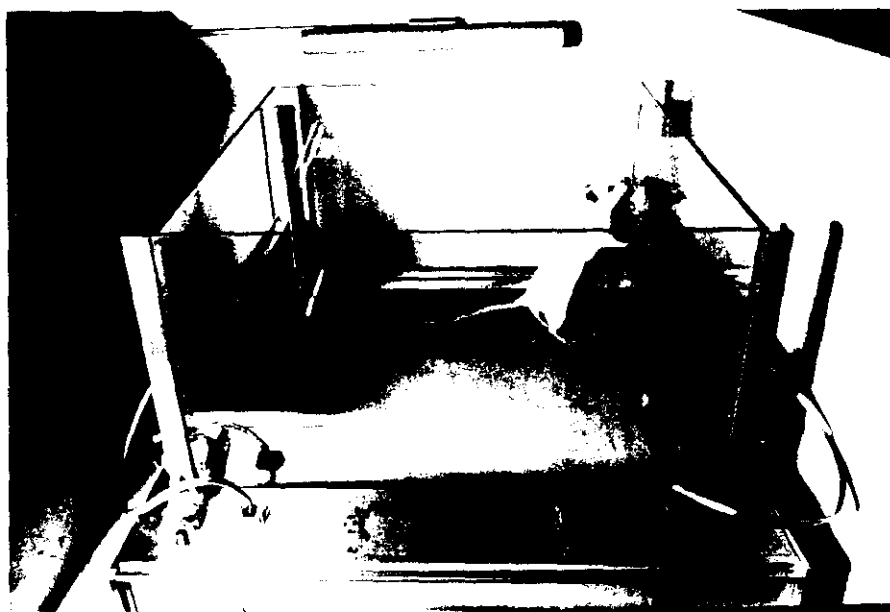


Figura C: Jaula de actividad

3.CIRUGIA ESTEREOTAXICA

3.1.Instrumentación

- Atlas estereotáxico (Paxinos y Watson 1982)
- Aparato estereotáxico D. Kopf 900 (USA)
- Lupa binocular (K. Weiss, Alemania)
- Material de cirugía
- Torno de dentista

3.1.1.Procedimiento

Los animales son anestesiados mediante la administración intraperitoneal de pentobarbital sódico (50mg/kg). La cabeza del animal se fija en el estereotáxico y se realiza una incisión sagital en la piel que cubre el cráneo dejando al descubierto las suturas craneales que servirán de referencia. Con la ayuda del torno de dentista se realizan las craneotomías necesarias.

3.2.Lesiones por aspiración

3.2.1.Instrumentación

- Aspirador (Fasel, Italia)
- Capilares de vidrio (0.7 mm ϕ)

3.2.2.Procedimiento

-Lesiones de la corteza frontal medial: se aspira la zona de corteza expuesta al retirar el cráneo desde 3mm anterior a bregma hasta el polo anterior de la corteza cerebral y desde la línea media hasta 2mm bilateralmente. A continuación se rellena la zona con esponja hemostática (espongostán) y se sutura la piel

-Lesiones de la corteza sulcal: se aspira la zona de corteza expuesta al retirar el cráneo desde 3mm anterior a bregma hasta el polo anterior de la corteza cerebral y desde 3mm lateral a la línea media al borde lateral de la corteza cerebral. A continuación se rellena la zona con esponja hemostática (espongostán) y se sutura la piel.

–Lesiones simuladas: los animales controles con operación simulada son suturados inmediatamente después de expuesta la superficie cortical.

3.3.Implantación crónica de cánulas guía

3.3.1.Instrumentación

- cánulas construidas a partir de agujas de insulina (25G Microlance2, Becton Dickinson, Dublin)
- cemento dental (Fortex, Madrid)
- tornillos de relojería

3.3.2.Procedimiento

Las cánulas guía son implantadas con ayuda de un aparato estereotáxico David Kopf en la corteza frontal medial (3mm A; 1.4mm L; 2mm V, respecto a bregma) o sulcal (3mm A; 3.5mm L; 2.5mm V). Una vez introducida la cánula se ancla al cráneo con ayuda de cemento dental y unos tornillos previamente introducidos parcialmente en los huesos frontal y parietal.

4.TRATAMIENTOS

4.1.Productos utilizados

Las sustancias administradas intracerebralmente en los estudios conductuales fueron las siguientes:

- Tetrodotoxina (Sigma)
- Pilocarpina HCl (Sigma)
- Escopolamina HCl (Sigma)
- Mecamilamina HCl (Sigma)
- SKF38393 HCl (Research Biochemicals Inc, RBI)
- SCH23390 HCl (RBI)
- Quinpirole HCl (RBI)
- Sulpiride (RBI)
- Muscimol (Cambridge Research Biochemicals Ltd)

- Bicuculina (RBI)
- Propanolol HCl (Fluka, Chemika)
- Fentolamina (RBI)

4.1.1.Instrumentación

- agujas G31 (Hamilton, Suiza)
- tubos capilares (Hamilton)
- jeringa S701, 10 μ l (Hamilton)

4.1.2.Procedimiento

Cada animal fue inyectado intracerebralmente con la sustancia a estudiar (1 μ l/minuto) a través de las cánulas guía crónicamente implantadas. En todos los casos se utilizó como disolvente agua bidestilada (milli-Q, Millipore) y las disoluciones fueron preparadas inmediatamente antes a la administración. Para la inyección intracerebral se utilizó una aguja G31 conectada a una jeringa hamilton mediante un tubo capilar. La aguja G31 es introducida en el cerebro a través de las cánulas guía previamente implantadas bilateralmente. A cada animal se le inyectó un total de 2 μ l de disolución, 1 μ l en cada hemisferio cerebral.



Figura D: Administración intracerebral de compuestos

5.HISTOLOGIA

5.1.Tinción con violeta de cresilo

5.1.1.Procedimiento

Los animales son anestesiados con una dosis letal de pentobarbital sódico y a continuación son perfundidos a través de la aorta ascendente con 100ml de suero salino (0.9% NaCl) seguido de 250ml de fijador (4% paraformaldehído en tampón fosfato 0.12M, pH 7.4). El cerebro es cortado en rodajas de 40 μ m en un criostatato (2800 Frigocut N, Reichert-Jung, CI). Posteriormente las secciones son teñidas con violeta de cresilo y estudiadas al microscopio óptico para evaluar la extensión y localización de la lesión o la situación de la cánula.



Figura E: Lesión frontal medial



Figura E: Lesión sulcal



Figura F: Localización de las cánulas guía; A. área cortical medial; B. área sulcal.

6.DISEÑOS EXPERIMENTALES

6.1.Lesiones de la corteza frontal medial o sulcal de la rata y aprendizaje de una tarea de alternancia en caja de Skinner

6.1.1. Tiempo ilimitado.

Se entrenaron animales ($n=32$) a presionar una palanca para obtener comida según el protocolo descrito en el apartado III.2.1.2. Tras el entrenamiento, los animales fueron sometidos a cirugía estereotáxica siguiendo los protocolos descritos en los apartados III.3.1.2. y III.3.2.2.

Se formaron cuatro grupos experimentales. Un grupo de animales fue lesionado en la corteza frontal medial (grupo medial); un segundo grupo fue lesionado en la corteza sulcal (grupo sulcal); un grupo de controles operados (grupo simulado) y un grupo de animales intactos (grupo control).

Tras un período de recuperación (seis días) los animales fueron sometidos a la tarea de alternancia en jaula de Skinner durante cuatro días consecutivos en sesiones de tiempo ilimitado. El primer día de ejecución en la tarea se midió también la actividad general según el procedimiento descrito en el apartado III.2.2.2. Los animales fueron sacrificados siguiendo el procedimiento descrito en el apartado III.5.1.1. y se analizó histológicamente la localización de las lesiones.

6.1.2.Tiempo Fijo

Se entrenaron animales ($n=28$) a presionar una palanca para obtener comida según el protocolo descrito en el apartado III.2.1.2. Tras el entrenamiento los animales fueron sometidos a cirugía estereotáxica siguiendo los protocolos descritos en los apartados III.3.1.2. y III.3.2.2.

Se formaron cuatro grupos experimentales. Un grupo de animales fue lesionado en la corteza frontal medial (grupo medial); un segundo grupo fue lesionado en la corteza sulcal (grupo sulcal); un grupo de controles operados (grupo simulado) y un grupo de animales intactos (grupo control).

Tras un periodo de recuperación (seis días) los animales fueron sometidos a la tarea de alternancia en jaula de Skinner durante tres días consecutivos, limitándose el tiempo de ejecución cada día al tiempo total medio empleado por animales intactos en la ejecución de la tarea (experimento III.6.1.1). El primer día de ejecución en la tarea se midió también la actividad general según el procedimiento descrito en el apartado III.2.2.2. Los animales fueron sacrificados

siguiendo el procedimiento descrito en el apartado III.5.1.1. y se analizó histológicamente la localización de las lesiones.

6.2.Lesiones de la corteza frontal medial o sulcal de la rata y retención de una tarea de alternancia en caja de Skinner

Se entrenaron animales (n=18) a presionar una palanca para obtener comida según el protocolo descrito en el apartado III.2.1.2. A continuación las ratas fueron sometidos a la prueba de alternancia en jaula de skinner durante tres días consecutivos tras los cuales fueron sometidos a cirugía estereotóxica siguiendo los protocolos descritos en los apartados III.3.1.2. y III.3.2.2.

Se formaron tres grupos de animales. Un grupo de animales fue lesionado en la corteza frontal medial (grupo medial); un segundo grupo fue lesionado en la corteza sulcal (grupo sulcal); y un grupo de animales intactos (grupo control).

Tras un periodo de recuperación (seis días) los animales fueron sometidos a la tarea de alternancia en jaula de Skinner durante tres días consecutivos en sesiones de tiempo ilimitado. El primer día de ejecución en la tarea se midió la actividad general según el procedimiento descrito en el apartado III.2.2.2. Los animales fueron sacrificados siguiendo el procedimiento descrito en el apartado III.5.1.1. y se analizó histológicamente la localización de las lesiones.

6.3.Inactivación de la corteza frontal medial o sulcal de la rata y ejecución de una tarea de alternancia en caja de Skinner

Se entrenaron animales (n=40) a presionar una palanca para obtener comida según el protocolo descrito en el apartado III.2.1.2. Tras el entrenamiento los animales fueron sometidos a cirugía estereotóxica siguiendo los protocolos descritos en los apartados III.3.1.2. y III.3.3.2.

Se formaron cinco grupos de animales: dos grupos de animales con cánulas implantadas en la corteza frontal medial, dos grupos con cánulas implantadas en la corteza sulcal y por último un grupo de controles no operados.

Tras un período de recuperación (cuatro a seis días) los animales fueron sometidos a una sesión de 30 minutos en la tarea de alternancia en jaula de Skinner. Previamente a la prueba se les administró a un grupo de animales con cánulas implantadas en cada área cortical tetrodotoxina (10ng/ μ l) y al otro agua bidestilada siguiendo el protocolo descrito en el apartado III.4.1.3. Con el fin de estudiar la reversibilidad del efecto inducido por la tetrodotoxina, los

animales fueron sometidos a la prueba de alternancia dos días más tarde a dicha administración. Posteriormente se administró de nuevo tetrodotoxina a los animales y se les sometió otra vez a la prueba de alternancia en jaula de Skinner para estudiar los efectos de la inactivación de cada una de las áreas corticales estudiadas sobre la retención de la tarea. Por último, con el fin de controlar la reversibilidad del efecto de la tetrodotoxina, los animales fueron sometidos a una última sesión en la prueba de alternancia. Se midió la actividad general cada uno de los días de prueba según el procedimiento descrito en el apartado III.2.2.2. Cada uno de los días de ejecución en la tarea de alternancia se midió la actividad general de los animales según el procedimiento descrito en el apartado III.2.2.2. Los animales fueron sacrificados siguiendo el procedimiento descrito en el apartado III.5.1.1. y se analizó histológicamente la localización de las cánulas.

6.4.Administración de agonistas y antagonistas gabaérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y noradrenérgicos en la corteza frontal medial, y ejecución de una tarea de alternancia en caja de skinner

Se entrenaron animales (n=30-40 por experimento) a presionar una palanca para obtener comida según el protocolo descrito en el apartado III.2.1.2. Tras el entrenamiento los animales fueron sometidos a cirugía estereotáxica siguiendo los protocolos descritos en los apartados III.3.1.2. y III.3.3.2.

Se formaron tres grupos de animales:

–Grupo experimental: animales con cánulas implantadas en la corteza frontal medial a los que previamente a la ejecución en la tarea de alternancia se les administraba el compuesto o compuestos objeto de estudio.

–Grupo simulado: animales con cánulas implantadas en la corteza frontal medial a los que previamente a la ejecución en la tarea de alternancia se les administraba agua bidestilada

–Grupo control: animales intactos.

Con el fin de realizar las comparaciones estadísticas entre los grupos, los animales simulados y los control fueron distribuidos al azar en tres grupos diferentes.

Tras un período de recuperación tras la cirugía (cuatro a seis días) los animales fueron sometidos a una sesión de 30 minutos en la tarea de alternancia. Previamente a la ejecución se les administró a un número reducido de animales del grupo experimental distintas concentraciones del compuesto objeto de estudio según el procedimiento descrito en el apartado III.4.1.3. El fin de este procedimiento es determinar la concentración mínima del compuesto capaz de producir un deterioro medible en la ejecución de la tarea de alternancia para ser utilizada en

los estudios posteriores de dicho compuesto. Una vez determinada dicha dosis, se procedía a estudiar los efectos de la misma sobre la ejecución en la tarea de alternancia y en combinación con otros compuestos. Con el fin de controlar la reversibilidad de los efectos producidos por los diferentes compuestos, los animales fueron de nuevo sometidos a la prueba de alternancia dos días más tarde. Se midió la actividad general cada uno de los días de prueba según el procedimiento descrito en el apartado III.2.2.2.

Las comparaciones estadísticas fueron hechas siempre entre $n=6$ animales a los que se les administró la concentración/es elegida de producto/s, $n=6$ animales a los que se les administró agua destilada, y $n=6$ animales controles.

Después de este período los animales fueron sacrificados siguiendo el procedimiento descrito en el apartado III.5.1.1. y se analizó histológicamente la localización de las cánulas.

8. ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados de todos los experimentos con lesiones (III.6.1.1, III.6.1.2, III.6.2) se compararon mediante un análisis de la varianza de dos factores (grupos y días). Previamente se utilizó la prueba de la F máxima para comprobar la homogeneidad de las varianzas. La comparación entre los diferentes grupos se realizó aplicando la prueba a posteriori de Newman-Keuls.

Los demás resultados de los grupos experimentales se analizaron mediante un análisis de la varianza simple previa aplicación de la prueba de la F máxima y utilizando a posteriori (en los casos requeridos) la prueba de Newman-Keuls.

En los casos en que no se cumplió el principio de homocedasticidad los resultados se analizaron mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. En el caso de dar significativa la prueba de Kruskal-Wallis se aplicó a posteriori la prueba de Mann-Whitney.

Para todos los cálculos estadísticos se utilizó el programa estadístico "Crunch" V3.0.

IV.RESULTADOS

1.EFECTO DE LESIONES DE LA CORTEZA FRONTAL MEDIAL O SULCAL DE LA RATA EN LA EJECUCION DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA EN CAJA DE SKINNER

1.1. Efecto sobre el aprendizaje

1.1.1.Tiempo ilimitado.

Se ha evaluado el efecto de lesiones de la corteza frontal medial o sulcal sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia en caja de Skinner. La figura IV.1.A. muestra el tiempo total de la prueba de alternancia durante cuatro días consecutivos de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales control operados (simulado), un grupo de animales lesionado bilateralmente en la corteza frontal medial (medial) y un grupo de animales lesionados bilateralmente en la corteza sulcal (sulcal). La figura IV.1.B. muestra el número de respuestas correctas (respuestas alternas), y la figura IV.1.C. muestra el número de errores (respuestas no alternas) durante esos cuatro días. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos en los tres parámetros medidos, tiempo total ($F_{3,25} = 31.113$, $p \leq 0.00001$), respuestas correctas ($F_{3,25} = 8.073$, $p \leq 0.0001$) y errores ($F_{3,25} = 4.15$, $p \leq 0.01$). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo sulcal presenta un tiempo total mayor y un menor número de respuestas que el resto de los grupos ($p \leq 0.01$), mientras que el grupo medial presenta mayor tiempo total que los grupos controles ($p \leq 0.01$) y mayor número de errores que el resto de los grupos ($p \leq 0.05$). El ANOVA indica que existen diferencias significativas entre los días en tiempo total ($F_{3,75} = 43.635$, $p \leq 0.00001$), respuestas ($F_{3,75} = 10.610$, $p \leq 0.00001$) y errores ($F_{3,75} = 62.774$, $p \leq 0.00001$). Además, el ANOVA también indica que no existe un efecto significativo debido a la interacción entre grupo y día en tiempo total ($F_{9,75} = 2.779$, n.s.), respuestas ($F_{9,75} = 2.627$, n.s.) y errores ($F_{9,75} = 2.537$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el día 1 existe un tiempo total ($p \leq 0.01$) y un número de errores ($p \leq 0.05$) mayor que el resto de los días, mostrando a su vez el día 2 mayores valores respecto a estos parámetros que los días 3 y 4. El número de respuestas fue menor el día 1 respecto al resto de los días ($p \leq 0.01$).

En la figura IV.2. se muestra la actividad de los animales del grupo control, del grupo simulado, del grupo medial y del grupo sulcal. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos en la actividad horizontal ($F_{3,24} = 2.888$, $p \leq 0.05$) o en el número de cuentas estereotípicas ($F_{3,24} = 5.155$, $p \leq 0.01$), pero no en la actividad vertical ($F_{3,24} = 1.316$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo sulcal tiene valores superiores en actividad vertical y cuentas estereotípicas al grupo medial ($p \leq 0.05$).

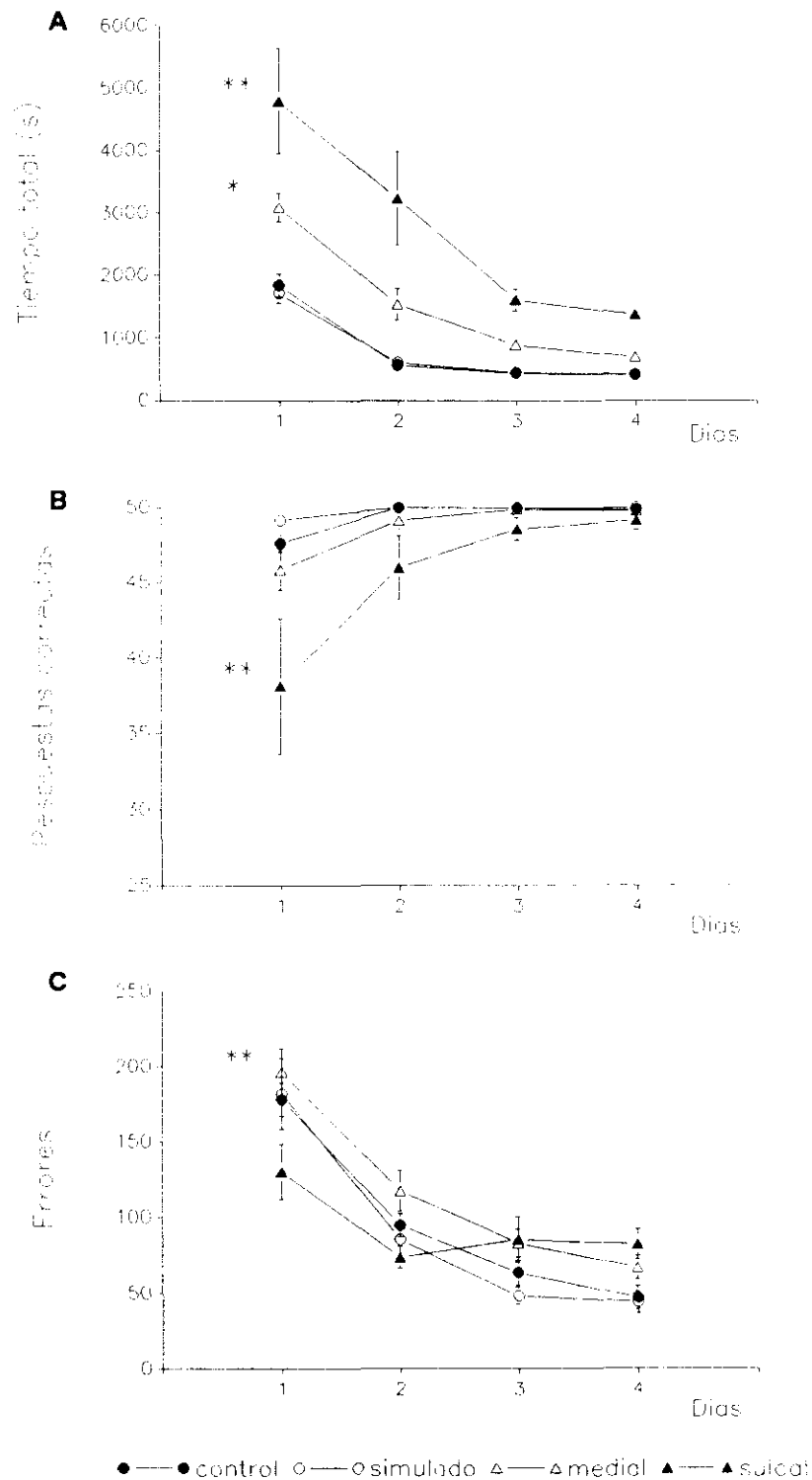


Figura IV.1: Efecto de lesiones en la corteza frontal medial o sulcal sobre la ejecución de una tarea de alternancia en caja de skinner durante cuatro días consecutivos. Los valores corresponden a la media \pm error estandar. A) Tiempo total de la prueba medido en segundos. B) Número de respuestas correctas. C) Número de errores. Control: grupo de animales control. Simulado: grupo de animales a los que se les practicó un simulacro de lesión. Medial: grupo de animales con lesión bilateral de la corteza frontal medial. Sulcal: grupo de animales con lesión bilateral de la corteza sulcal. ** diferencia significativa con respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$, * diferencia significativa respecto a los grupos control, $p \leq 0.05$.

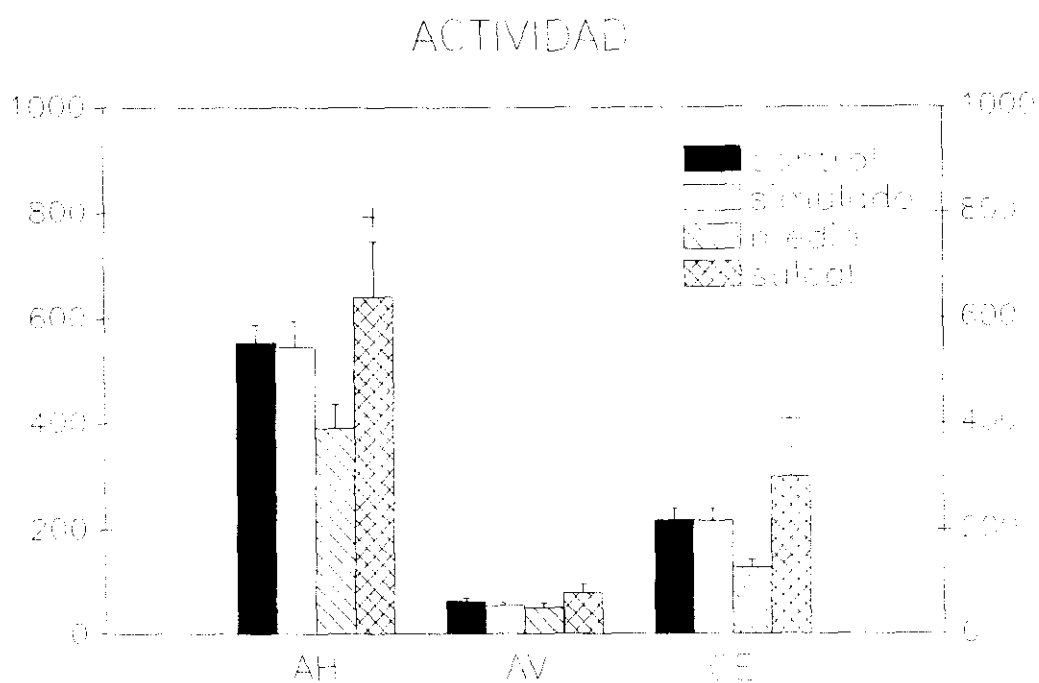


Figura IV.2: Efecto de lesiones en la corteza frontal medial o sulcal sobre la actividad general. Los valores corresponden a la media \pm error estándar. Control: grupo de animales control. Simulado: grupo de animales a los que se les practicó un simulacro de lesión. Medial: grupo de animales con lesión bilateral de la corteza frontal medial. Sulcal: grupo de animales con lesión bilateral de la corteza sulcal. AH-actividad horizontal, AV-actividad vertical, CE-cuentas estereotípicas. + diferencia significativa respecto al grupo de animales con lesión frontal medial, $p \leq 0.05$.

1.1.2. Tiempo fijo

Se ha evaluado el efecto de lesiones de la corteza frontal medial o sulcal sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia en caja de Skinner, con un tiempo limitado al empleado por los grupos control en el apartado IV.1.1.1. La figura IV.3.A. muestra el número de respuestas correctas emitidas durante tres días consecutivos por animales intactos (control), animales control operados (simulado), animales lesionados bilateralmente en la corteza frontal medial (medial) y animales lesionados bilateralmente en la corteza sulcal (sulcal). La figura IV.3.B. muestra el número de errores durante esos tres días de prueba. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas ($F_{3,18} = 571.224$, $p \leq 0.00001$) y en el número de errores ($F_{3,18} = 17.239$, $p \leq 0.00001$). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el número de respuestas correctas y el número de errores de los grupos lesionados es significativamente inferior al de los grupos controles ($p \leq 0.05$), mientras que el número de errores del grupo sulcal es también significativamente inferior al del grupo medial ($p \leq 0.01$). El ANOVA indica que existen diferencias significativas entre los días tanto en las respuestas correctas ($F_{2,36} = 15.585$, $p \leq 0.00001$) como en los errores ($F_{2,36} = 21.953$, $p \leq 0.00001$). Además, el ANOVA también indica que existe un efecto significativo debido a la interacción entre grupo y día en el caso de los errores ($F_{6,36} = 5.607$, $p \leq 0.01$) pero no en el caso de las respuestas ($F_{6,36} = 1.389$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el día 1 y 2 de ejecución existe un mayor número de respuestas que el tercer día ($p \leq 0.01$), mientras que el número de errores fue mayor el día uno que el resto de los días ($p \leq 0.01$) y mayor el día 2 que el tercer día ($p \leq 0.05$).

En la figura IV.4. se muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, del grupo medial y del grupo sulcal. La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en los tres parámetros medidos: actividad horizontal ($H = 13.873$, $p \leq 0.001$), actividad vertical ($H = 11.810$, $p \leq 0.001$), y cuentas estereotípicas ($H = 12.38$, $p \leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que en los tres parámetros el grupo sulcal tiene valores superiores al resto de los grupos (actividad horizontal: medial $p \leq 0.005$, simulado $p \leq 0.002$, control $p \leq 0.01$; actividad vertical: medial $p \leq 0.01$, simulado $p \leq 0.002$, control $p \leq 0.03$; cuentas estereotípicas: medial $p \leq 0.01$, simulado $p \leq 0.002$, control $p \leq 0.03$). Entre los grupos medial, simulado y control no se observaron diferencias significativas en ningún parámetro.

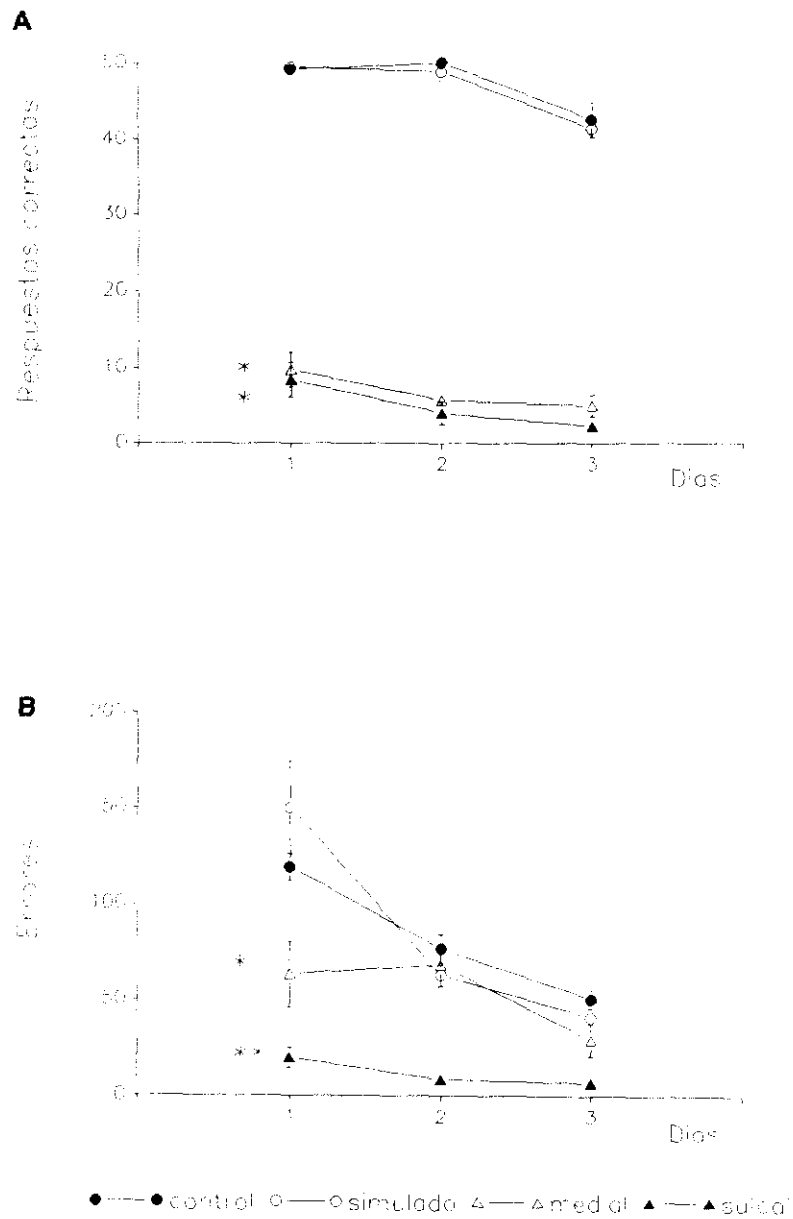


Figura IV.3: Efecto de lesiones en la corteza frontal medial o sulcal sobre la ejecución de una tarea de alternancia en caja de skinner durante tres días consecutivos con un tiempo limitado al empleado por los grupos controles en el apartado IV.1.1.1. Los valores corresponden a la media \pm error estandar. A) Número de respuestas correctas. B) Número de errores. Control: grupo de animales control. Simulado: grupo de animales a los que se les practicó un simulacro de lesión. Medial: grupo de animales con lesión bilateral de la corteza frontal medial. Sulcal: grupo de animales con lesión bilateral de la corteza sulcal. ** diferencia significativa con respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$, * diferencia significativa respecto a los grupos control, $p \leq 0.05$.

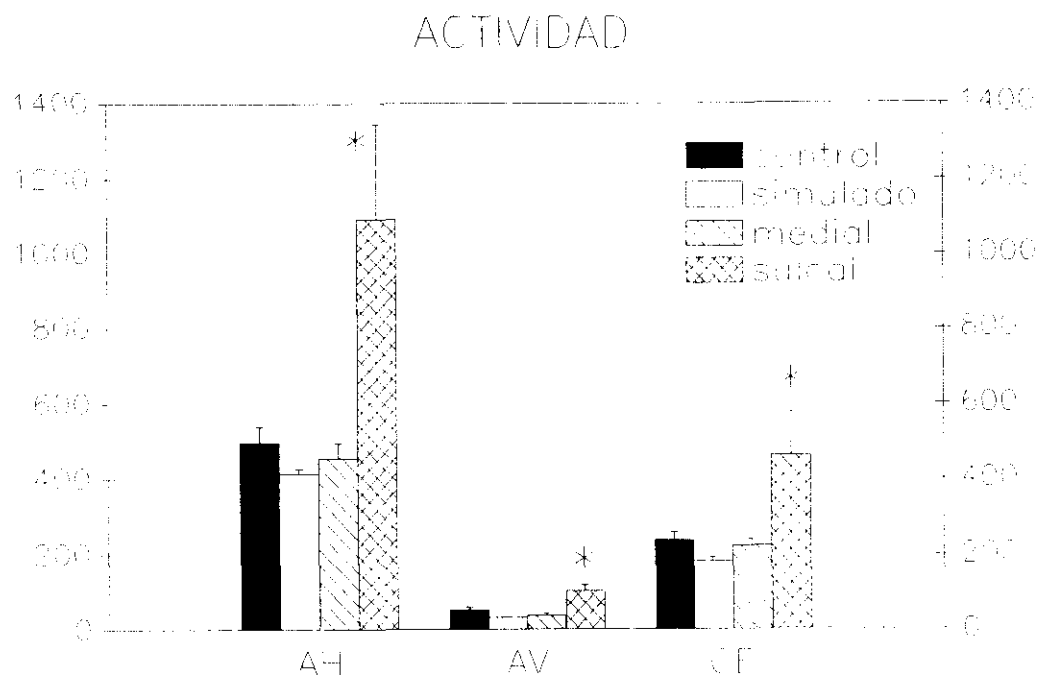


Figura IV.4: Efecto de lesiones en la corteza frontal medial o sulcal sobre la actividad general. Los valores corresponden a la media \pm error estandar. Control: grupo de animales control. Simulado: grupo de animales a los que se les practicó un simulacro de lesión. Medial: grupo de animales con lesión bilateral de la corteza frontal medial. Sulcal: grupo de animales con lesión bilateral de la corteza sulcal. AH-actividad horizontal, AV-actividad vertical, CE-cuentas estereotípicas. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

1.2.Efecto sobre la retención

Se ha evaluado el efecto de lesiones de la corteza frontal medial o sulcal sobre la retención de una tarea de alternancia en caja de Skinner. La figura IV.5.A. muestra el tiempo total de la prueba de alternancia durante tres días consecutivos de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales lesionado bilateralmente en la corteza frontal medial (medial) y un grupo de animales lesionados bilateralmente en la corteza sulcal (sulcal). La figura IV.5.B. muestra el número de respuestas correctas (*respuestas alternas*), y la figura IV.5.C. muestra el número de errores (*respuestas no alternas*) durante esos tres días. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el tiempo total de la prueba ($F_{2,15} = 11.583$, $p \leq 0.001$), aunque no existen diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($F_{2,15} = 1.836$, n.s.) o en el número de errores ($F_{2,15} = 2.504$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo sulcal muestra un tiempo total significativamente superior al resto de los grupos ($p \leq 0.01$). El ANOVA indica que existen diferencias significativas entre los días en el tiempo total ($F_{2,30} = 14.170$, $p \leq 0.001$), y el número de errores ($F_{2,30} = 12.676$, $p \leq 0.002$), pero no existen diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($F_{2,30} = 1.917$, n.s.). Además, el ANOVA también indica que no existe un efecto significativo en la interacción entre grupo y día en tiempo total ($F_{4,30} = 3.322$, n.s.), respuestas correctas ($F_{4,30} = 1.801$, n.s.) o errores ($F_{4,30} = 1.95$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el día 1 existe un tiempo total y un número de errores mayor que el resto de los días ($p \leq 0.01$).

En la figura IV.6. se muestra la actividad de los animales del grupo control, del grupo medial y del grupo sulcal. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos en actividad horizontal ($F_{2,13} = 4.633$, $p \leq 0.03$), o en actividad vertical ($F_{2,13} = 3.698$, $p \leq 0.05$), pero no existen diferencias significativas en el número de cuentas estereotípicas ($F_{2,13} = 4.026$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo sulcal tiene valores significativamente superiores al resto de los grupos en actividad horizontal y superiores al grupo medial en actividad vertical ($p \leq 0.05$).

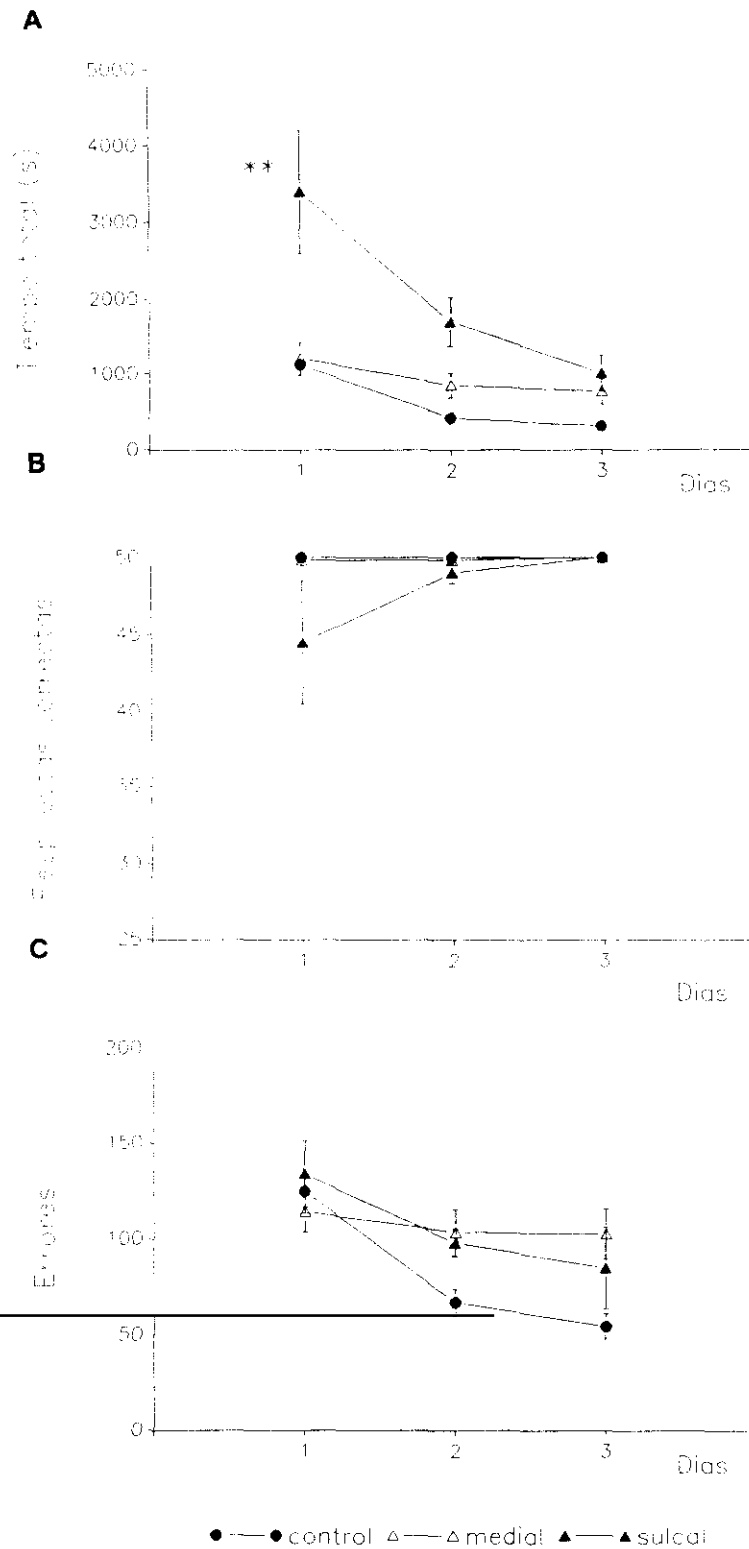


Figura IV.5: Efecto de lesiones en la corteza frontal medial o sulcal sobre la retención de una tarea de alternancia en caja de skinner ejecutada durante tres días consecutivos. Los valores corresponden a la media \pm error estandar. A) Tiempo total de la prueba medido en segundos. B) Número de respuestas correctas. C) Número de errores. Control: grupo de animales control. Medial: grupo de animales con lesión bilateral de la corteza frontal medial. Sulcal: grupo de animales con lesión bilateral de la corteza sulcal. ** diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$, * diferencia significativa respecto a los grupos control, $p \leq 0.05$.

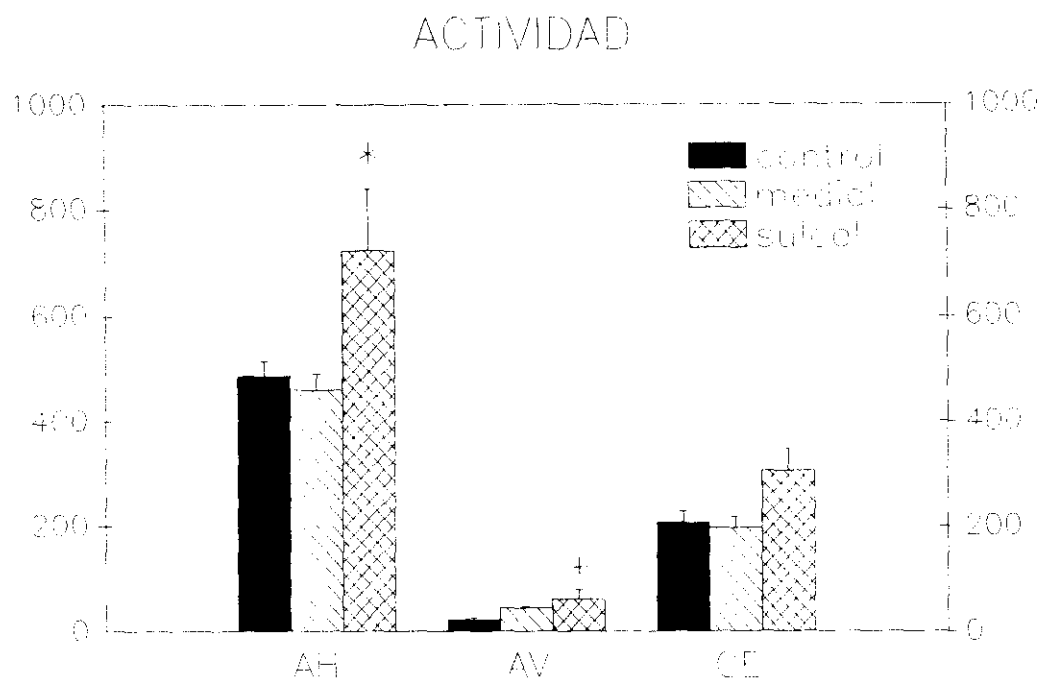


Figura IV.6: Efecto de lesiones en la corteza frontal medial o sulcal sobre la actividad general. Los valores corresponden a la media \pm error estándar. C: grupo de animales controles, Mf: grupo de animales con lesión bilateral de la corteza frontal medial, Sf: grupo de animales con lesión bilateral de la corteza sulcal. AH-actividad horizontal, AV-actividad vertical, CE-cuentas estereotípicas. + diferencia significativa respecto al grupo de animales con lesión frontal medial, $p \leq 0.05$. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

2.EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE TETRODOTOXINA EN LA CORTEZA FRONTAL MEDIAL O SULCAL DE LA RATA SOBRE LA EJECUCION DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA EN CAJA DE SKINNER

Se ha evaluado el efecto de la inactivación reversible con tetrodotoxina de la corteza frontal medial o sulcal sobre el aprendizaje y la retención de una tarea de alternancia en caja de Skinner, en un tiempo limitado al empleado por los grupos controles el primer día de ejecución en el apartado IV.1.1.1. Las figura IV.7. muestra el número de respuestas emitidas durante cuatro días de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales operados a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial (smf), un grupo de animales operados a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal sulcal (ssf), un grupo de animales a los que se administró tetrodotoxina en la corteza frontal medial (TTX medial) y un grupo de animales a los que se administró tetrodotoxina en la corteza frontal sulcal (TTX sulcal). La figura IV.7.A. muestra el número de respuestas correctas (respuestas alternas), y la figura IV.7.B. muestra el número de errores (respuestas no alternas) durante los cuatro días de prueba. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos experimentales en el aprendizaje de la prueba de alternancia en el número de respuestas ($F_{4,34} = 18.34$, $p \leq 0.00001$), pero no en el de errores ($F_{4,34} = 0.448$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que los dos grupos a los que se les administró tetrodotoxina muestran un número significativamente menor de respuestas correctas que los grupos controles ($p \leq 0.01$). El grupo TTX sulcal muestra niveles de respuestas significativamente inferiores que el grupo TTX medial ($p \leq 0.05$). El análisis de la varianza indica que el segundo día de prueba los animales se han recuperado totalmente de la administración de tetrodotoxina no observándose diferencias entre los grupos ni en respuestas ($F_{4,34} = 1.131$, n.s.) ni en errores ($F_{4,34} = 2.16$, n.s.). El ANOVA indica que tampoco existen diferencias significativas el tercer día de prueba cuando se administra de nuevo tetrodotoxina para estudiar su efecto sobre la retención de la prueba, en el número de respuestas ($F_{4,30} = 1.575$ n.s.) o de errores ($F_{4,30} = 1.805$ n.s.). El análisis de la varianza indica que el cuarto día de prueba se observan diferencias significativas en el número de errores ($F_{4,28} = 3.866$, $p \leq 0.01$) pero no en el de respuestas ($F_{4,28} = 0.919$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo TTX sulcal muestra un número más elevado de errores que el resto de los grupos ($p \leq 0.01$)

La figura IV.8 muestra la actividad de los animales del grupo control, del grupo smf, del grupo ssf, del grupo TTX medial y del grupo TTX sulcal. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos el primer día de prueba en la actividad horizontal ($F_{4,23} = 8.768$, $p \leq 0.001$), actividad vertical ($F_{4,23} = 3.588$, $p \leq 0.02$), y cuentas estereotípicas ($F_{4,23} = 7.602$, $p \leq 0.001$). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que los grupos ssf y TTX sulcal muestran valores significativamente superiores al resto de los grupos en actividad horizontal ($p \leq 0.01$) y significativamente superiores a los grupos smf y TTX medial en cuentas estereotípicas ($p \leq 0.05$); además, el grupo de animales TTX sulcal muestra niveles

significativamente mayores en actividad vertical que el grupo de animales TTX medial ($p \leq 0.05$). El análisis de la varianza indica que el resto de los días de prueba no hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros medidos (día 2: actividad horizontal $F_{4,22} = 1.75$ n.s.; actividad vertical $F_{4,22} = 1.852$ n.s.; cuentas esterotípicas $F_{4,22} = 1.79$ n.s.; día 3: actividad horizontal $F_{4,22} = 0.729$ n.s.; actividad vertical $F_{4,22} = 0.847$ n.s.; cuentas esterotípicas $F_{4,22} = 1.413$ n.s.; día 4 actividad horizontal $F_{4,22} = 0.959$ n.s.; actividad vertical $F_{4,22} = 0.964$ n.s.; cuentas esterotípicas $F_{4,22} = 1.395$ n.s.).

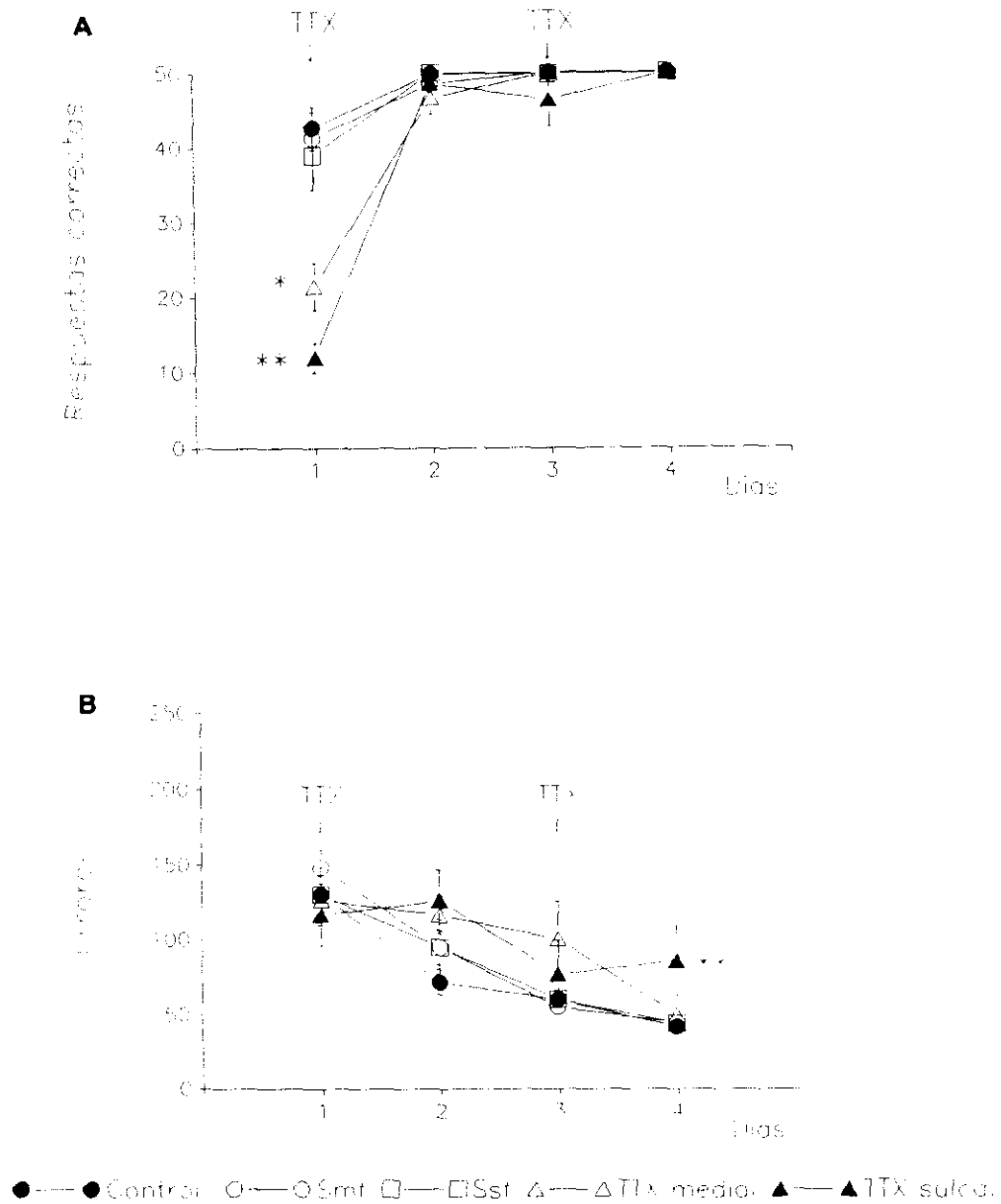


Figura IV.7: Efecto de la administración de tetrodotoxina en la corteza frontal medial o sulcal sobre el aprendizaje (día 1) y la retención (día 3) de una tarea de alternancia en caja de skinner. Los días 2 y 4 muestran la reversibilidad de los efectos causados por la tetrodotoxina en la tarea de alternancia. Los valores corresponden a la media \pm error estandar. A) Número de respuestas correctas. B) Número de errores. Control: grupo de animales control, Smf: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, Ssf: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza sulcal, TTXmedial: grupo de animales a los que se administró tetrodotoxina en la corteza frontal medial, TTXsulcal: grupo de animales a los que se administró tetrodotoxina en la corteza sulcal. ** diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$, * diferencia significativa respecto a los grupos control, $p \leq 0.05$.

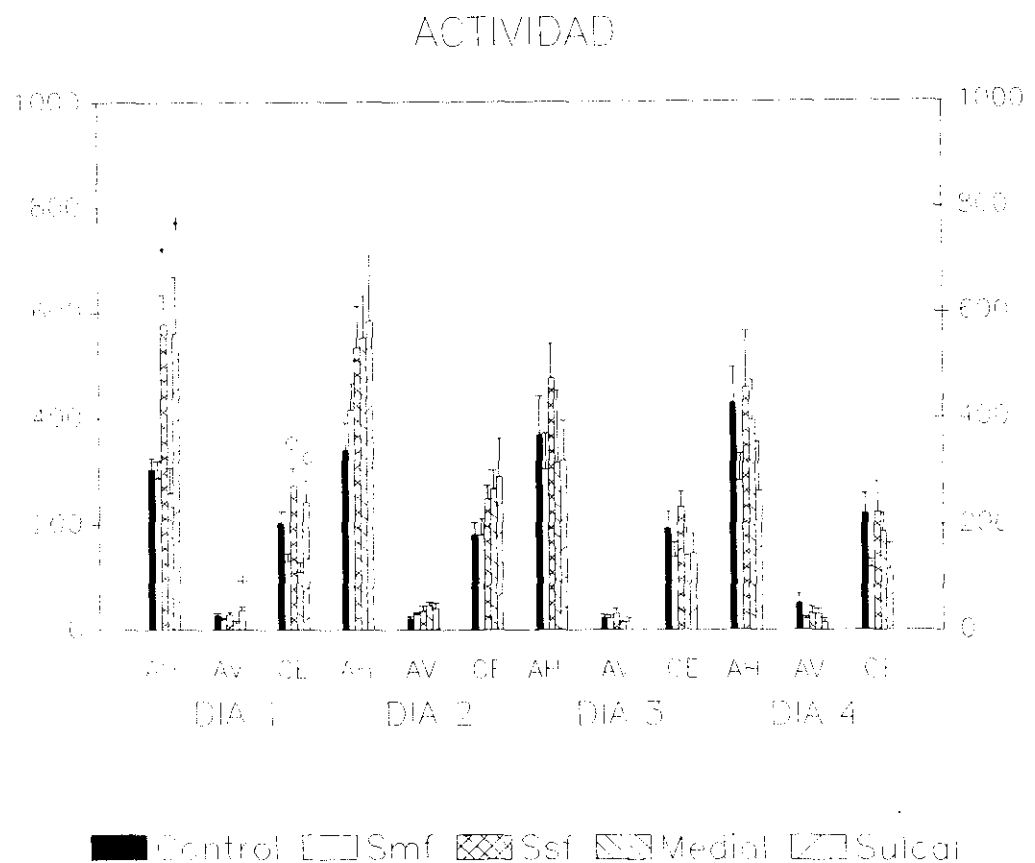


Figura IV.8: Efecto de la administración de tetrodotoxina en la corteza frontal medial o sulcal (días 1 y 3) sobre la actividad general. Los valores corresponden a la media \pm error estándar. Control: grupo de animales control, Smf: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, Ssf: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza sulcal, TTX medial: grupo de animales a los que se administró tetrodotoxina en la corteza frontal medial, TTX sulcal: grupo de animales a los que se administró tetrodotoxina en la corteza sulcal. AH-actividad horizontal, AV-actividad vertical, CE-cuentas estereotípicas. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$, o diferencia significativa respecto a los grupos Smf y TTX medial, $p \leq 0.05$, + diferencia significativa respecto al grupo TTX medial.

3.EFECTO DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS GABAERGICOS SOBRE LA EJECUCION DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Se ha evaluado el efecto de la infusión de agonistas y antagonistas gabaérgicos en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia en caja de Skinner y sobre la actividad general según el protocolo descrito en el apartado III.6.4.

3.1.Efectos del antagonista del receptor gaba_A bicuculina

La figura IV.9.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.9.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró bicuculina (0.06mM, 0.03µg/µl) el primer día de prueba (bicuculina). La prueba de Kruskal–Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=12.59$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann–Whitney indica que el grupo bicuculina muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.002$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,15}= 1.737$, n.s.) o en el número de errores ninguno de los dos días de prueba ($F_{2,15}= 0.123$ n.s., $F_{2,15}= 1.858$ n.s.).

La figura IV.9.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo bicuculina, y del grupo simulado, correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. La prueba de Kruskal–Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes a los dos días de prueba en actividad horizontal (día 1: $H=6.157$, $p\leq 0.04$; día 2: $H=7.626$, $p\leq 0.02$) y en cuentas estereotípicas (día 1: $H=10.11$, $p\leq 0.001$; día 2: $H=8.641$, $p\leq 0.01$), aunque no existen diferencias significativas ninguno de los días de prueba en actividad vertical ($H=2.353$ n.s.; $H=2.054$ n.s.). La prueba a posteriori de Mann–Whitney indica que el grupo bicuculina muestra valores superiores al resto de los grupos en actividad horizontal el día 1 (simulado $p\leq 0.05$, control $p\leq 0.03$) y superiores al grupo simulado el día 2 ($p\leq 0.002$) En cuentas estereotípicas el grupo bicuculina muestra valores superiores al resto de los grupos los dos días de prueba (día 1: simulado $p\leq 0.004$, control $p\leq 0.01$; día 2: simulado $p\leq 0.004$, control $p\leq 0.03$).

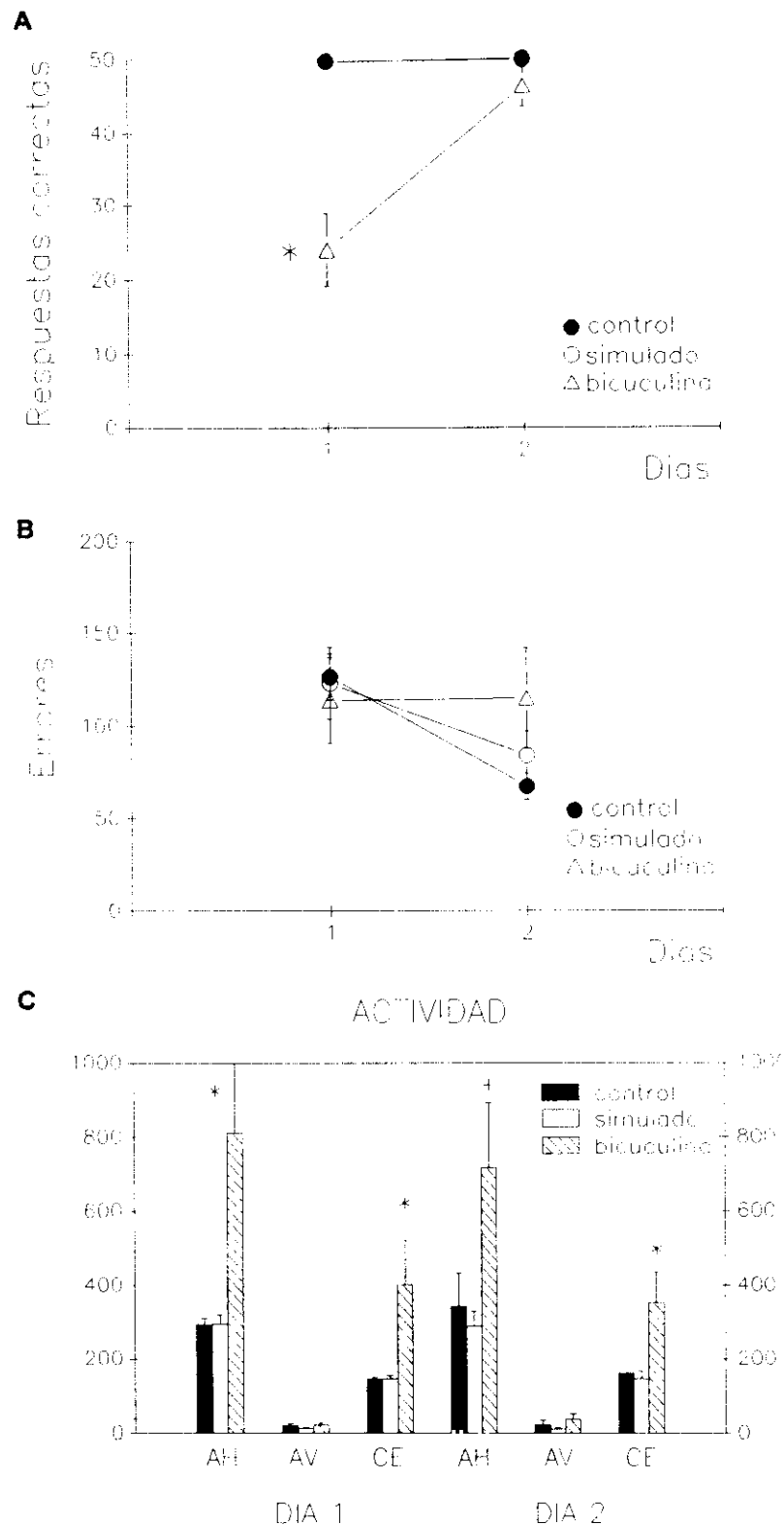


Figura IV.9: Efectos de la administración de bicuculina en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.06mM de bicuculina en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.06mM de bicuculina en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.06mM de bicuculina en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, bicuculina: grupo de animales a los que se administró 0.06mM de bicuculina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$, + diferencia significativa respecto al grupo simulado, $p \leq 0.05$.

3.2.Efectos del agonista del receptor gaba_A muscimol

La figura IV.10.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.10.B. el número de errores, correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró muscimol (0.05mM, 0.01 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) el primer día de prueba (muscimol). La prueba de Kruskal–Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=12.59$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann–Whitney indica que el grupo muscimol muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.002$), entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de errores correspondiente al primer día de ejecución ($F_{2,15}= 4.811$, $p\leq 0.02$). La prueba a posteriori de Newman–Keuls indica que el grupo muscimol muestra un número de errores significativamente inferior a los grupos controles ($p\leq 0.05$), entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas en el número de respuestas correctas o de errores correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,15}= 2.147$, n.s.; $F_{2,15}= 2.919$, n.s.)

La figura IV.10.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo muscimol correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $F_{2,15}= 0.046$ n.s., $F_{2,15}= 0.972$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,15}=1.083$ n.s., $F_{2,15}= 0.866$ n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,15}= 0.210$ n.s., $F_{2,15}= 1.819$ n.s.).

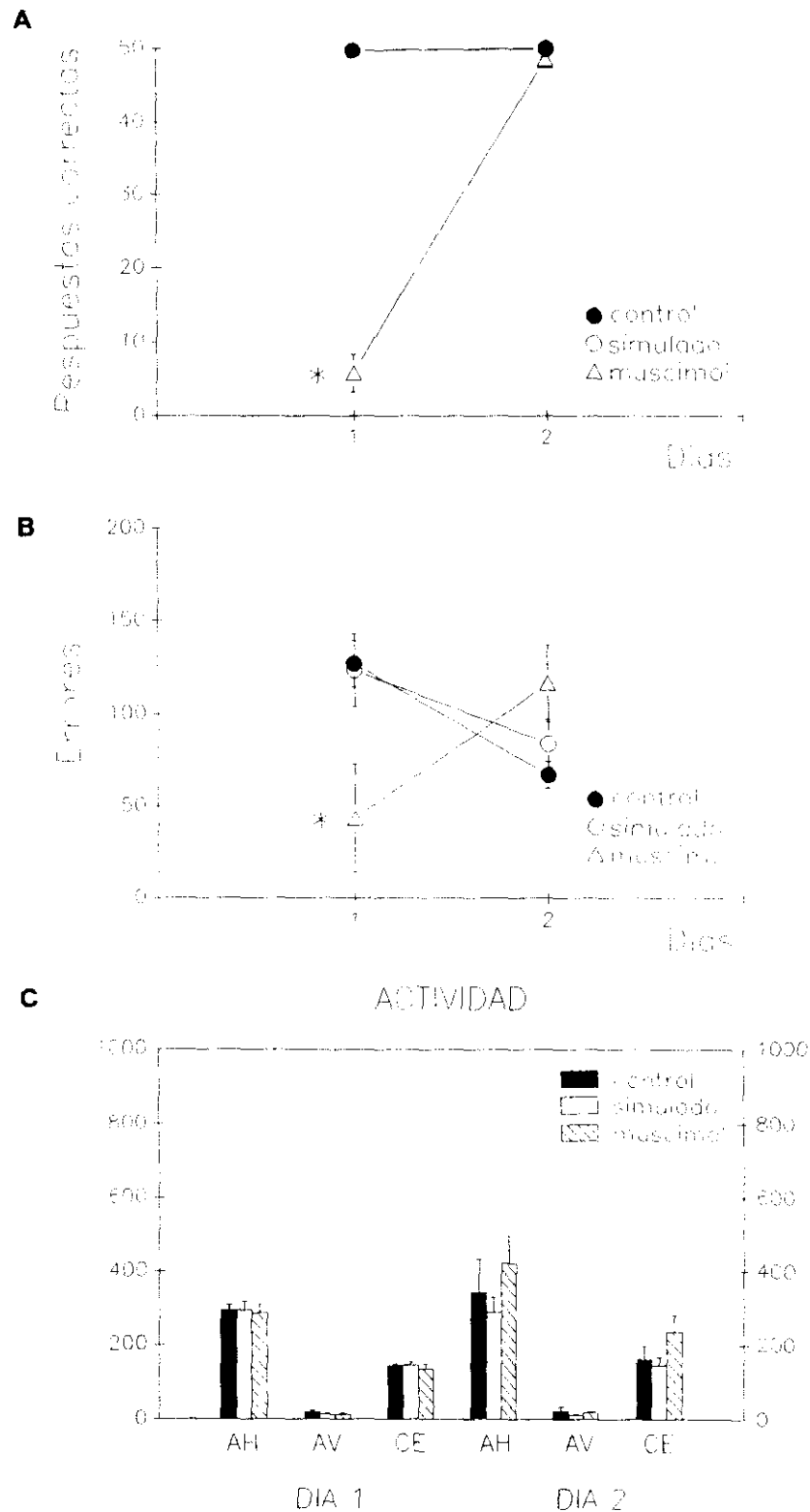


Figura IV.10: Efectos de la administración de muscimol en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estandar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estandar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estandar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control. Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial. muscimol: grupo de animales a los que se administró 0.05mM de muscimol en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

3.3.Efectos de la administración conjunta de muscimol y bicuculina

La figura IV.11.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.11.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente muscimol y bicuculina (0.05mM, 0.01 μ g/ μ lmus + 0.1mM, 0.05 μ g/ μ lbic) el primer día de prueba (musbic). La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=0.051$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de errores correspondiente al primer día de ejecución ($F_{2,15}= 1.399$, n.s.) o en el número de respuestas correctas o de errores correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,15}= 0.6$, n.s.; $F_{2,15}= 1.686$, n.s.)

La figura IV.11.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo musbic, correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes al primer día de prueba en la actividad horizontal ($H=5.956$, $p\leq 0.05$) y en cuentas estereotípicas ($H=6.923$, $p\leq 0.03$), pero no existen diferencias significativas en la actividad vertical ($H=5.505$ n.s.). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo musbic muestra valores superiores al resto de los grupos en actividad horizontal (simulado $p\leq 0.04$, control $p\leq 0.05$) o cuentas estereotípicas (simulado $p\leq 0.02$, control $p\leq 0.03$). La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos el segundo día en ninguno de los parámetros estudiados (actividad horizontal: $H= 3.026$, n.s.; actividad vertical: $H= 1.19$, n.s.; o cuentas estereotípicas: $H= 4.281$, n.s.).

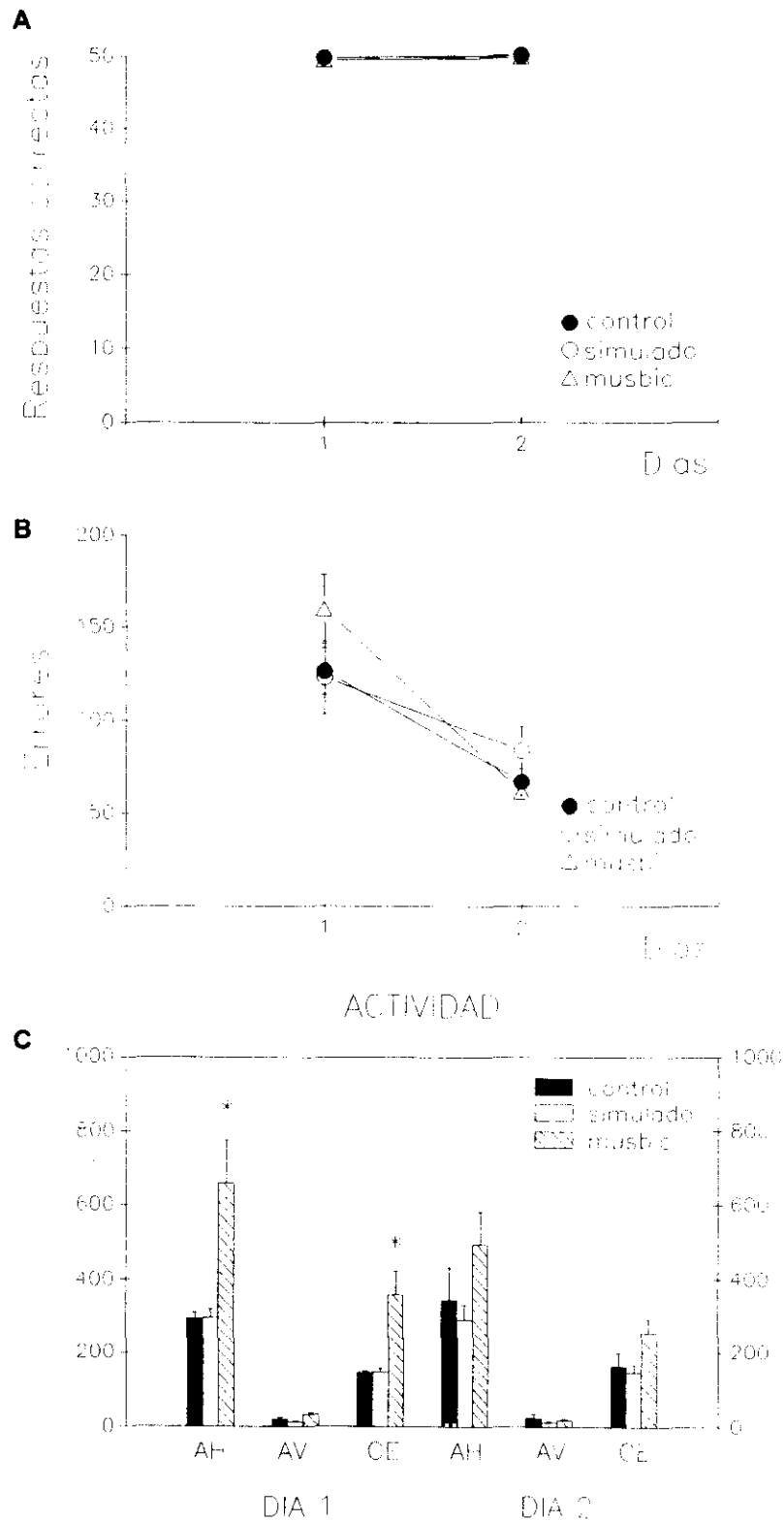


Figura IV.11: Efectos de la administración conjunta de bicuculina y muscimol en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.05mM de muscimol (musbic) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.05mM de muscimol (musbic) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de musbic en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, musbic: grupo de animales a los que se administró conjuntamente muscimol y bicuculina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

4.EFECTO DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS SOBRE LA EJECUCION DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Se ha evaluado el efecto de la infusión de agonistas y antagonistas dopaminérgicos en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia en caja de Skinner y sobre la actividad general según el protocolo descrito en el apartado III.6.4.

4.1.Efectos del antagonista del receptor D1 para dopamina SCH23390

La figura IV.12.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.12.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró SCH23390 (0.34mM, 0.1 μ g/ μ l) el primer día de prueba (SCH23390). La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correspondientes al primer día de ejecución ($H=12.604$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo SCH23390 muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.002$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,15}= 2.732$, n.s.) o en el número de errores ninguno de los dos días de prueba ($F_{2,15}= 2.9$, n.s.; $F_{2,15}= 2.573$, n.s.).

La figura IV.12.C. muestra la actividad general del grupo de animales control, del grupo simulado y del grupo SCH23390 correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $F_{2,13}= 0.471$ n.s., $F_{2,13}= 0.363$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,13}= 1.093$ n.s., $F_{2,13}= 0.804$ n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,13}= 1.387$ n.s., $F_{2,13}= 0.174$ n.s.).

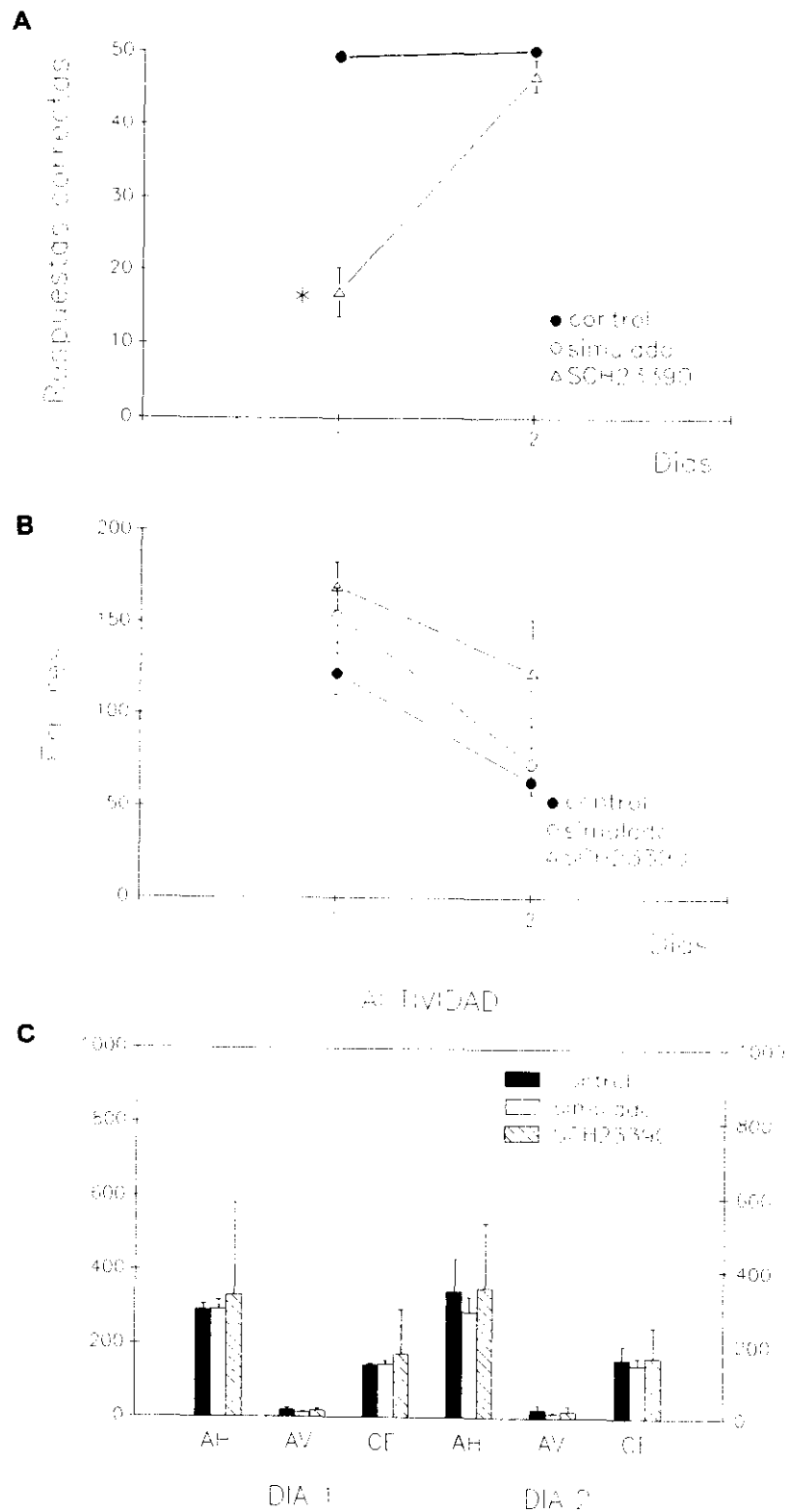


Figura IV.12: Efectos de la administración de SCH23390 en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estandar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.34mM de SCH23390 en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estandar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.34mM de SCH23390 en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estandar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.34mM de SCH23390 en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control. Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial. SCH23390: grupo de animales a los que se administró 0.34mM de SCH23390 en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

4.2.Efectos del agonista del receptor D1 para dopamina SKF38393

La figura IV.13.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.13.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró SKF38393 (0.28mM, 0.08 μ g/ μ l) el primer día de prueba (SKF38393). La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=11.302$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo SKF38393 muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.004$), entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de errores correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,14}= 8.136$, $p\leq 0.005$.) aunque no existen diferencias significativas en el número de respuestas correctas correspondientes al segundo día de prueba ($F_{2,14}= 0.812$, n.s.) o en el número de errores correspondientes al primer día de prueba ($F_{2,15}= 0.285$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo SKF38393 muestra un número de errores correspondientes al segundo día de ejecución significativamente superior a los grupos control ($p\leq 0.05$). Al comparar mediante un análisis de la varianza el segundo día del grupo SKF38393 con el primer día de los grupos controles no se observan diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($F_{2,14}= 0.812$, n.s.) o de errores ($F_{2,14}= 0.151$, n.s.)

La figura IV.13.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo SKF38393 correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes al segundo día de prueba en la actividad horizontal ($F_{2,13}= 5.810$, $p\leq 0.01$), y en cuentas estereotípicas ($F_{2,13}= 4.886$, $p\leq 0.02$), pero no existen diferencias significativas en la actividad vertical ($F_{2,13}= 1.819$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo SKF38393 muestra valores superiores a los grupos controles en actividad horizontal y cuentas estereotípicas ($p\leq 0.05$). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados el primer día de prueba (actividad horizontal: $F_{2,13}= 0.917$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,13}= 1.524$, n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,13}= 2.559$, n.s.).

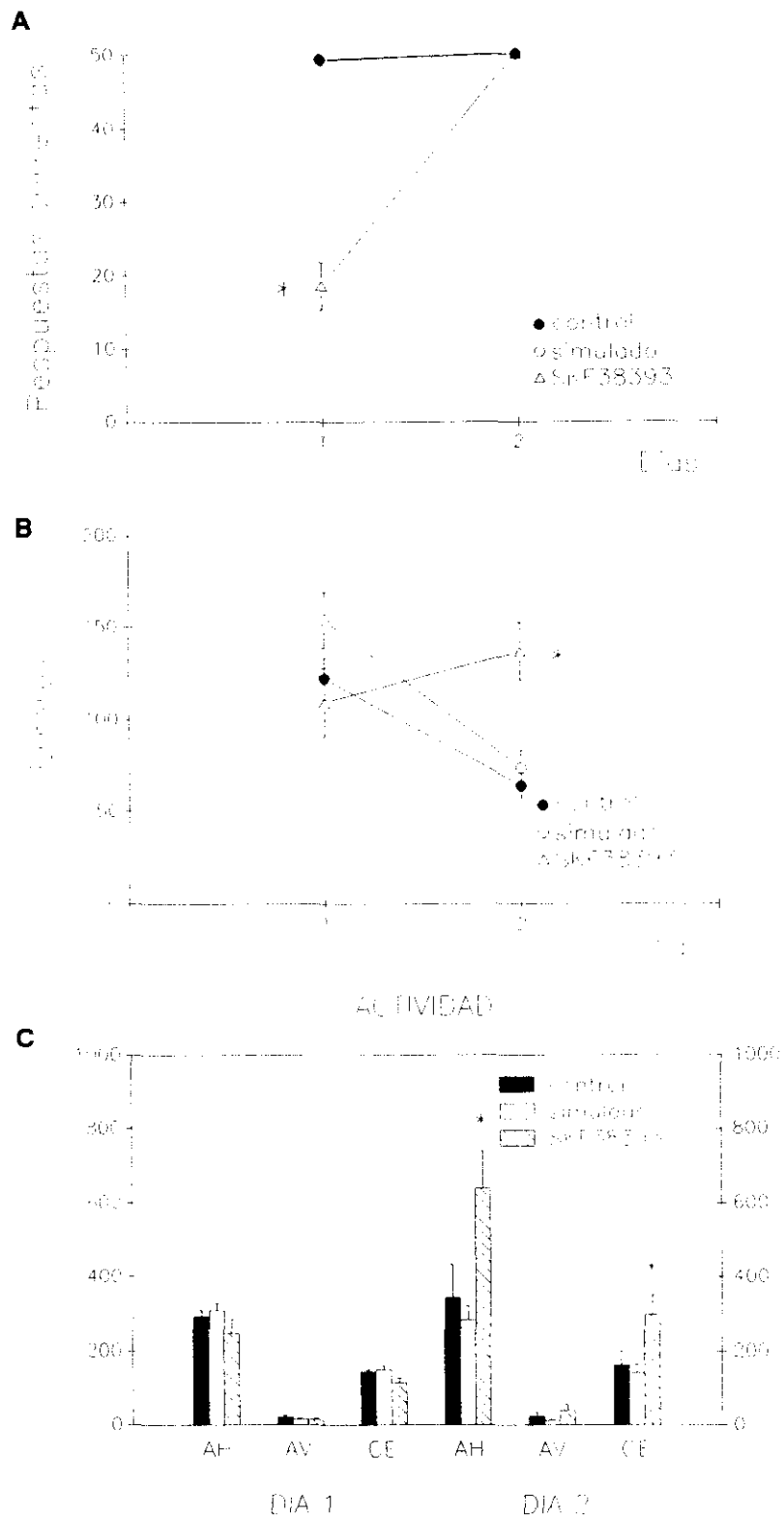


Figura IV.13: Efectos de la administración de SKF38393 en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.28mM de SKF38393 en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.28mM de SKF38393 en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.28mM de SKF38393 en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, SKF38393: grupo de animales a los que se administró 0.28mM de SKF38393 en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

4.3.Efectos de la administración conjunta de SCH23390 y SKF38393

La figura IV.14.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.14.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente SCH23390 y SKF38393 (0.34mM, 0.1 μ g/ μ l sch + 0.28mM, 0.08 μ g/ μ l skf) el primer día de prueba (SCHSKF). La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=2.316$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,16}= 1.095$, n.s.) o en el número de errores ninguno de los dos días de prueba ($F_{2,16}= 0.098$, n.s.; $F_{2,15}= 1.757$, n.s.).

La figura IV.14.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo SCHSKF correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $F_{2,14}= 3.005$ n.s., $F_{2,14}= 0.505$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,14}= 1.805$ n.s., $F_{2,14}= 0.978$ n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,14}= 1.045$ n.s., $F_{2,14}= 0.360$ n.s.).

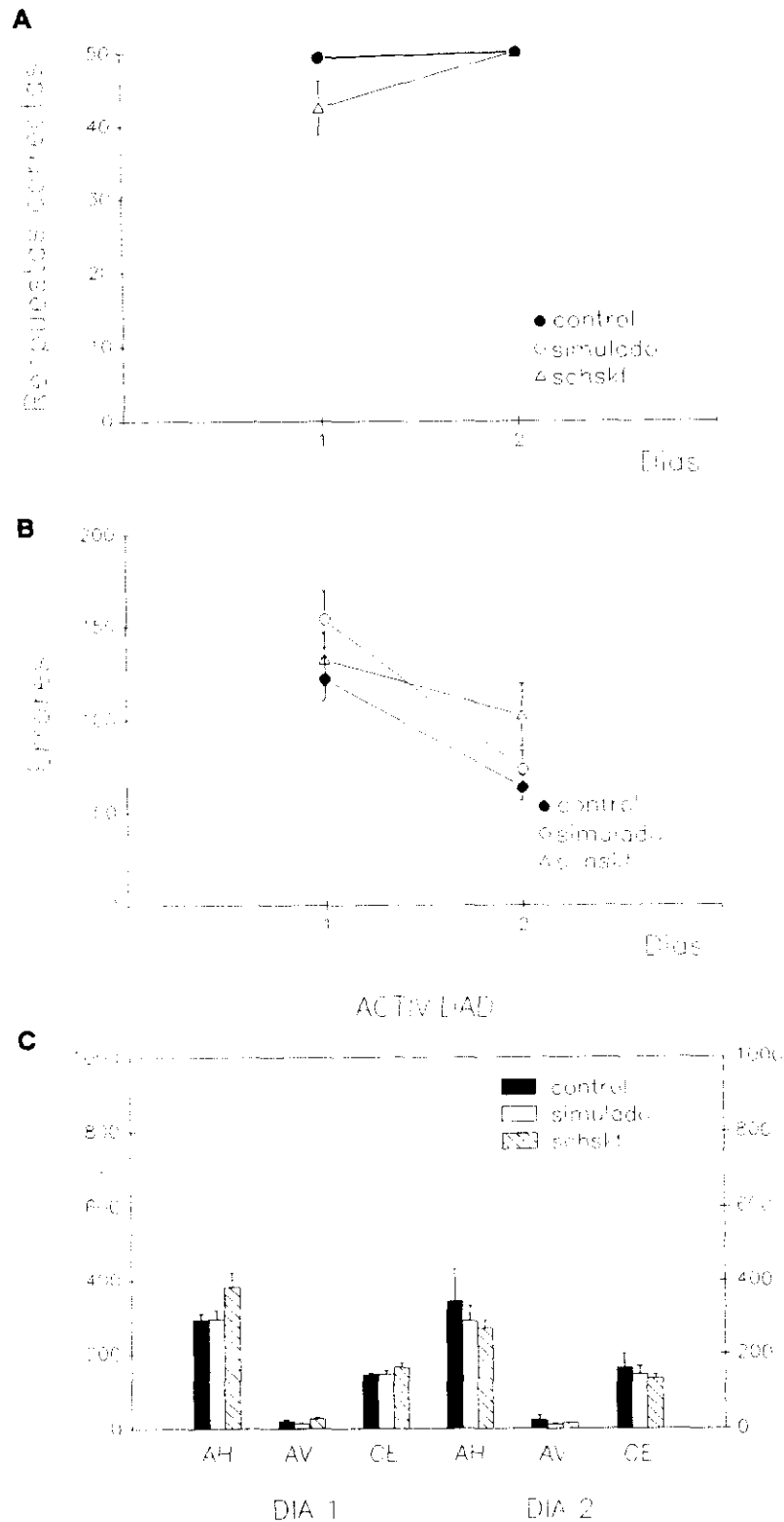


Figura IV.14: Efectos de la administración conjunta de SCH23390 y SKF38393 en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.34mM de SCH23390 y 0.28mM de SKF38393 (schskf) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.34mM de SCH23390 y 0.28mM de SKF38393 (schskf) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de schskf en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control. Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial. schskf: grupo de animales a los que se administró SCH23393 y SKF38393 en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

4.4.Efectos del antagonista del receptor D2 para dopamina sulpiride

La figura IV.15.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.15.B. de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se les administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se les administró sulpiride (0.11mM, 0.04 μ g/ μ l) el primer día de prueba (sulpiride). La prueba de Kruskal–Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=13.732$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann–Whitney indica que el grupo sulpiride muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.001$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondiente al segundo día de ejecución ($F_{2,16}= 1.810$, n.s.), aunque sí existen diferencias significativas en el número de errores correspondientes a los dos días de ejecución ($F_{2,16}= 4.58$, $p\leq 0.02$; $F_{2,16}= 5.891$, $p\leq 0.01$). La prueba a posteriori de Newman–Keuls indica que el grupo sulpiride muestra un número de errores correspondientes al primer día de ejecución significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.05$) y un número de errores correspondientes al segundo día de ejecución significativamente superior al resto de los grupos ($p\leq 0.01$). Al comparar mediante un análisis de la varianza el segundo día del grupo sulpiride con el primer día de los grupos controles no se observan diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($F_{2,16}= 0.652$, n.s.) o de errores ($F_{2,16}= 0.016$, n.s.)

La figura IV.15.C. muestra la actividad general del grupo de animales control, del grupo sulpiride, y del grupo simulado correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $F_{2,15}= 0.066$ n.s., $F_{2,15}= 0.449$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,15}= 0.874$ n.s., $F_{2,15}= 1.339$ n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,15}= 0.149$ n.s., $F_{2,15}= 0.189$ n.s.).

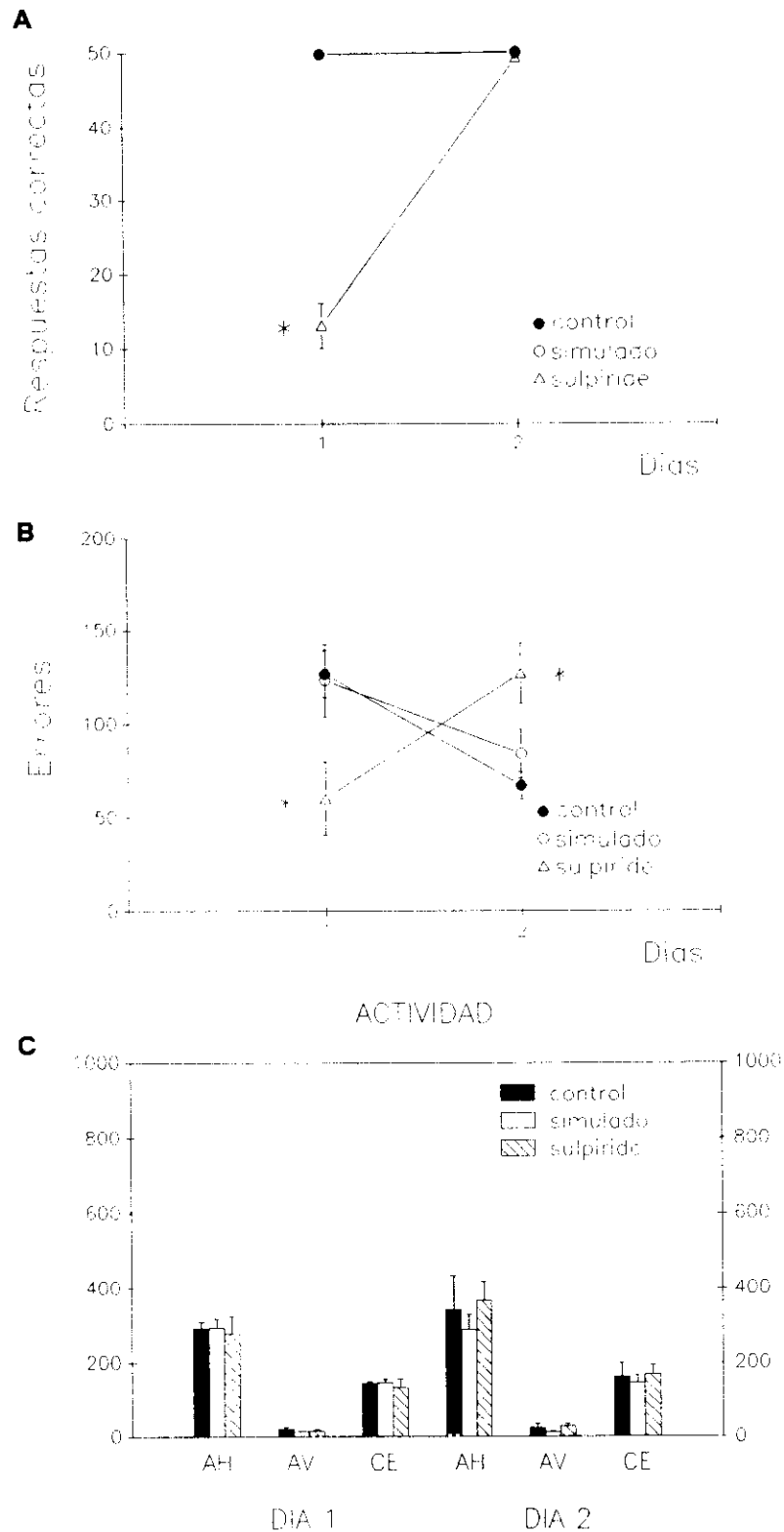


Figura IV.15: Efectos de la administración de sulpiride en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.11mM de sulpiride en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.11mM de sulpiride en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.11mM de sulpiride en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control. Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial. sulpiride: grupo de animales a los que se les administró 0.11mM de sulpiride en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

4.5.Efectos del agonista del receptor D2 para dopamina quinpirole

La figura IV.16.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.16.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró quinpirole (0.9mM, 0.25µg/µl) el primer día de prueba (quinpirole). La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=12.604$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo quinpirole muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.002$), entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas en el número de errores correspondientes al segundo día de prueba ($F_{2,15}=17.841$, $p\leq 0.0001$), pero no en el número de respuestas correctas correspondientes al segundo día de prueba ($F_{2,15}=0.906$, n.s.) o en el número de errores correspondientes al primer día de prueba ($F_{2,15}=1.084$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo quinpirole muestra un número de errores correspondientes al segundo día de prueba significativamente superior a los grupos controles ($p\leq 0.01$). Al comparar mediante un análisis de la varianza el segundo día del grupo quinpirole con el primer día de los grupos control no se observan diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}=1.029$, n.s.) o de errores ($F_{2,15}=0.656$ n.s.).

La figura IV.16.C muestra la actividad del grupo de animales control, del grupo simulado y del grupo quinpirole correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes al primer día de prueba en la actividad vertical ($F_{2,14}= 5.138$, $p\leq 0.02$), pero no en la actividad horizontal ($F_{2,14}=2.260$, n.s.) o en las cuentas estereotípicas ($F_{2,14}= 3.424$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo quinpirole tienen valores significativamente inferiores al grupo control en actividad vertical ($p\leq 0.05$). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados el segundo día de prueba (actividad horizontal: $F_{2,14}= 1.258$, n.s.; actividad vertical: $F_{2,14}= 0.925$, n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,14}= 0.887$, n.s.).

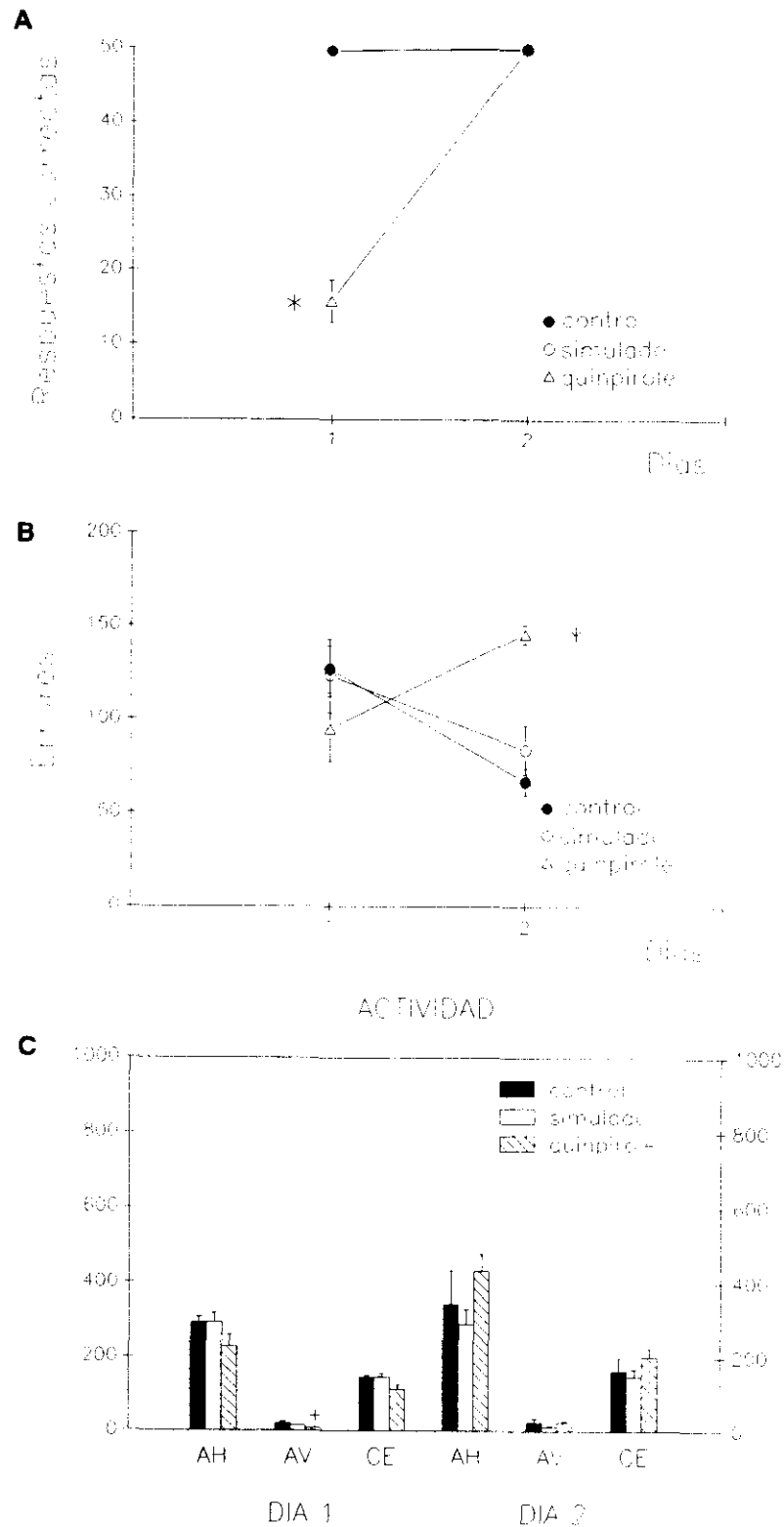


Figura IV.16: Efectos de la administración de quinpirole en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.9mM de quinpirole en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.9mM de quinpirole en la corteza frontal medial. C) Media \pm el error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.9mM de quinpirole en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, quinpirole: grupo de animales a los que se administró 0.9mM de quinpirole en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$, + diferencia significativa respecto al grupo control, $p \leq 0.05$.

4.6.Efectos de la administración conjunta de sulpiride y quinpirole

La figura IV.17.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.17.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente sulpiride y quinpirole (0.11mM, 0.04µg/µl sul+ 0.9mM, 0.25µg/µl qui) el primer día de prueba (sulqui). La prueba de Kruskal–Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=1.656$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,15}= 0.812$, n.s.) o en el número de errores ninguno de los dos días de prueba ($F_{2,15}=0.064$, n.s.; $F_{2,15}= 2.616$, n.s.).

La figura IV.17.C. muestra la actividad general del grupo de animales control, del grupo simulado, y del grupo sulqui correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que existen diferencias entre los grupos correspondientes al primer día de prueba en cuentas estereotípicas ($F_{2,13}= 7.583$, $p\leq 0.01$), pero no existen diferencias significativas en actividad horizontal ($F_{2,13}= 2.329$, n.s) y actividad vertical ($F_{2,13}= 0.815$, n.s.) La prueba a posteriori de Newman–Keuls indica que el grupo sulqui muestra valores significativamente inferiores en cuentas estereotípicas al resto de los grupos ($p\leq 0.01$) El segundo día no existen diferencias en ninguno de los parámetros estudiados (actividad horizontal: $F_{2,13}= 0.215$, n.s.; actividad vertical: $F_{2,13}= 0.756$, n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,13}= 1.155$, n.s.).

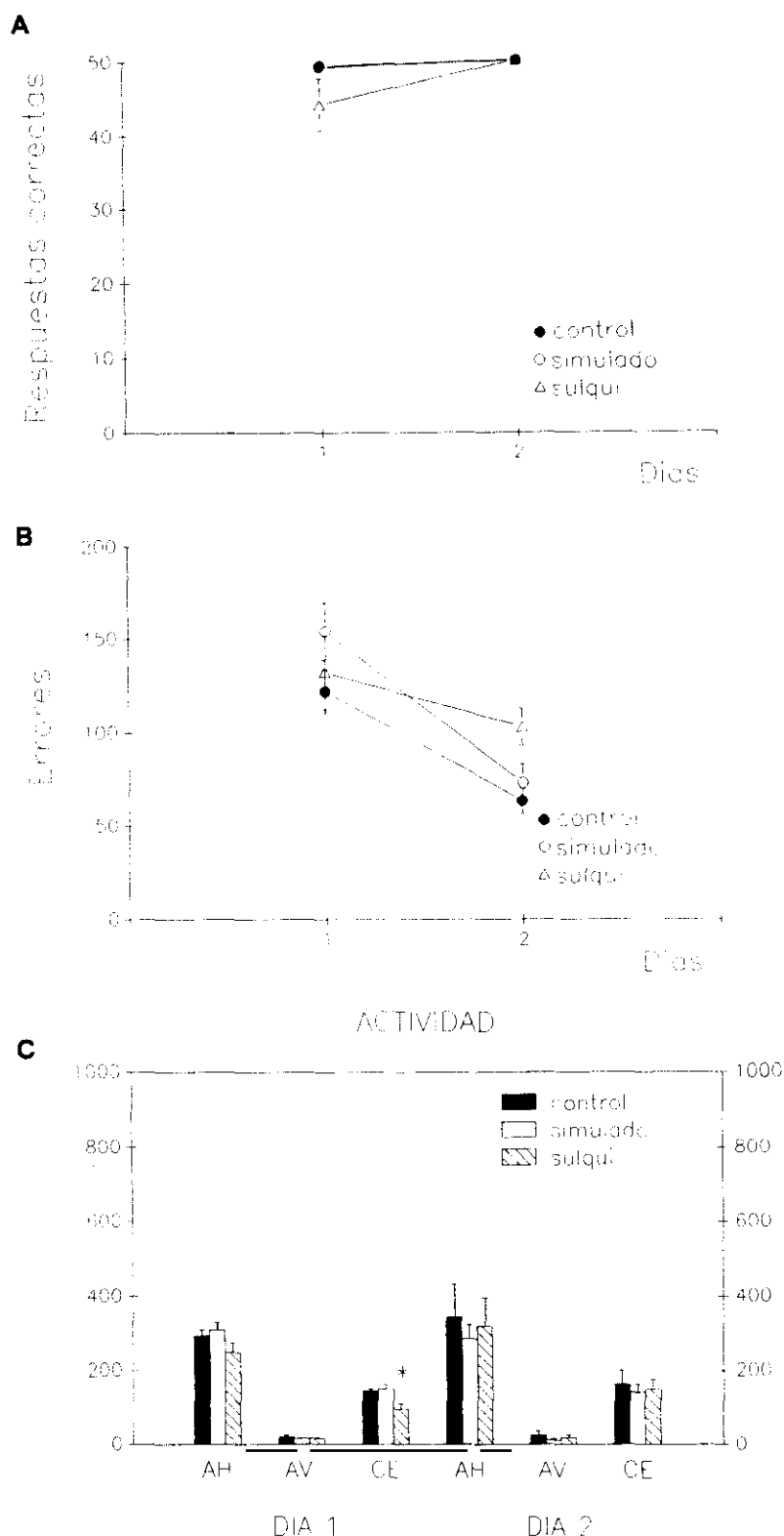


Figura IV.17: Efectos de la administración conjunta de sulpiride y quinpirole en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.11mM de sulpiride y 0.9mM de quinpirole (sulqui) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.11mM de sulpiride y 0.9mM de quinpirole (sulqui) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de sulqui en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, sulqui: grupo de animales a los que se administró conjuntamente sulpiride y quinpirole en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

5.EFECTO DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS COLINERGICOS SOBRE LA EJECUCION DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Se ha evaluado el efecto de la infusión de agonistas y antagonistas colinérgicos en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia en caja de Skinner y sobre la actividad general según el protocolo descrito en el apartado III.6.4.

5.1.Efectos del antagonista del receptor muscarínico para acetilcolina escopolamina

La figura IV.18.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.18.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró escopolamina (0.18M, 64 μ g/ μ l) el primer día de prueba (escopolamina). La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=12.59$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo escopolamina tiene un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.002$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,15}= 6.801$, $p\leq 0.01$.) pero no en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}= 2.817$, n.s.) o de errores ($F_{2,15}= 1.274$, n.s.) correspondientes al segundo día de ejecución. La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo escopolamina muestra valores significativamente inferiores a los grupos control en el número de errores correspondientes al primer día de prueba ($p\leq 0.05$).

La figura IV.18.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo escopolamina correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes al primer día de prueba en actividad horizontal ($H=6.319$, $p\leq 0.04$), actividad vertical ($H=6.7$, $p\leq 0.03$) y cuentas estereotípicas ($H=6.525$, $p\leq 0.03$). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo escopolamina muestra valores significativamente superiores al resto de los grupos en actividad horizontal (simulado $p\leq 0.03$, control $p\leq 0.04$), cuentas estereotípicas (simulado $p\leq 0.03$, control $p\leq 0.04$), y superiores al grupo simulado en actividad vertical ($p\leq 0.02$). La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias entre los grupos correspondientes al segundo día de prueba en ninguno de los parámetros medidos (actividad horizontal: $H=1.156$, n.s.; actividad vertical: $H=1.021$, n.s.; cuentas estereotípicas : $H=1.156$, n.s.)

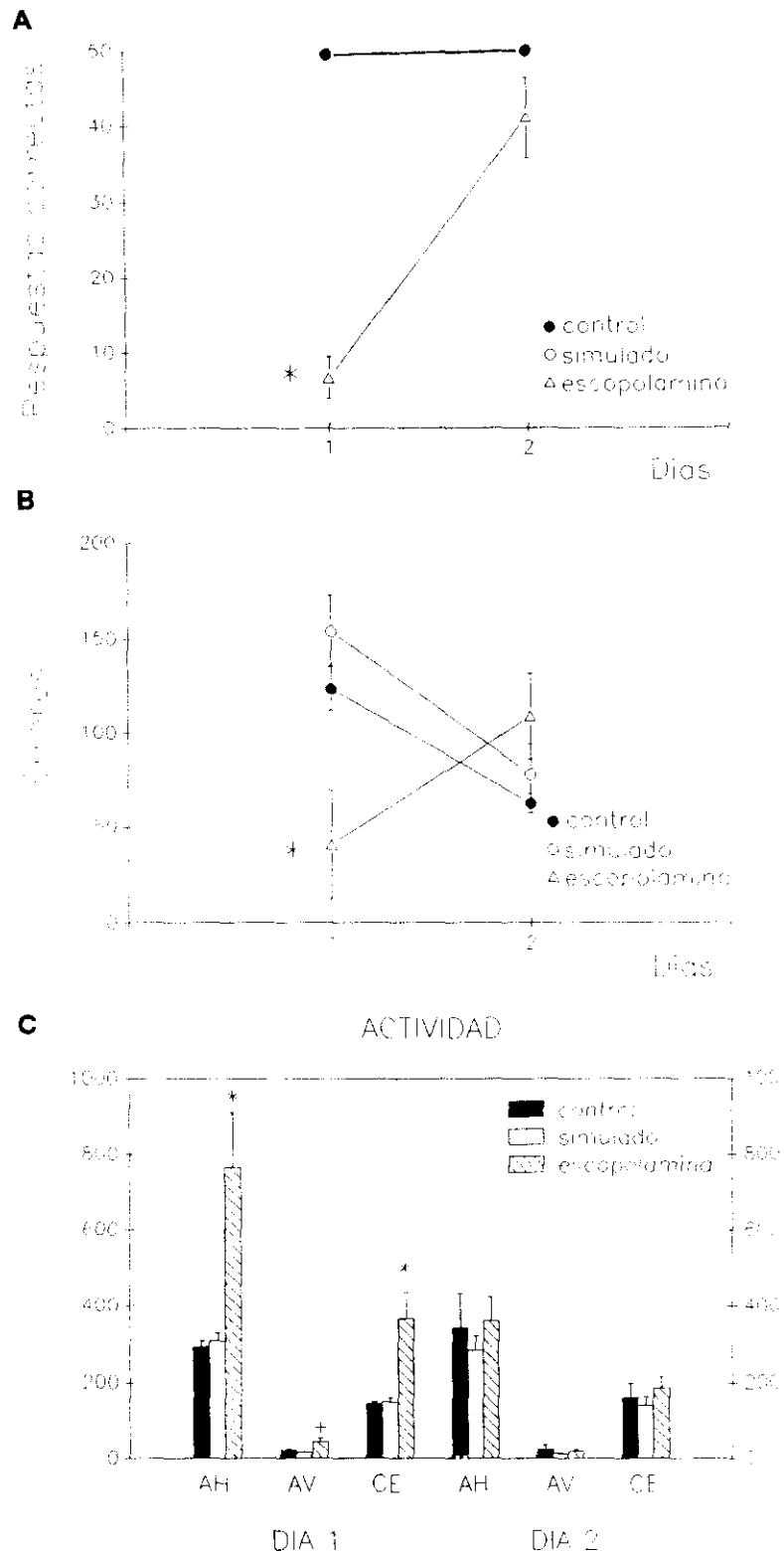


Figura IV.18: Efectos de la administración de escopolamina en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.18M de escopolamina (escopolamina) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.18M de escopolamina (escopolamina) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de escopolamina en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control. Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, escopolamina: grupo de animales a los que se administró escopolamina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$, + diferencia significativa respecto al grupo simulado, $p \leq 0.05$.

5.2.Efectos del agonista del receptor muscarínico para acetilcolina pilocarpina

La figura IV.19.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.19.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró pilocarpina (0.26M, 64 μ g/ μ l) el primer día de prueba (pilocarpina). La prueba de Kruskal–Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=12.59$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann–Whitney indica que el grupo pilocarpina muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.002$), entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas en el número de errores correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,15}= 4.242$, $p\leq 0.03$.) pero no existen diferencias significativas en el número de respuestas correctas correspondientes al segundo día ($F_{2,15}= 3.023$, n.s.) o en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,15}= 0.023$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman–Keuls indica que el grupo pilocarpina muestra un número de errores correspondientes al segundo día de ejecución significativamente superior al grupo control ($p\leq 0.05$). Al comparar mediante la prueba de Kruskal–Wallis el segundo día del grupo pilocarpina con el primer día de los grupos controles no se observan diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($H=1.656$, n.s.) o de errores ($H=0.266$, n.s.)

La figura IV.19.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo pilocarpina, correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $F_{2,14}= 0.503$ n.s.; $F_{2,14}= 0.168$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,14}= 1.464$ n.s., $F_{2,14}= 0.944$ n.s., cuentas estereotípicas: $F_{2,14}= 0.982$ n.s., $F_{2,14}= 0.064$ n.s.).

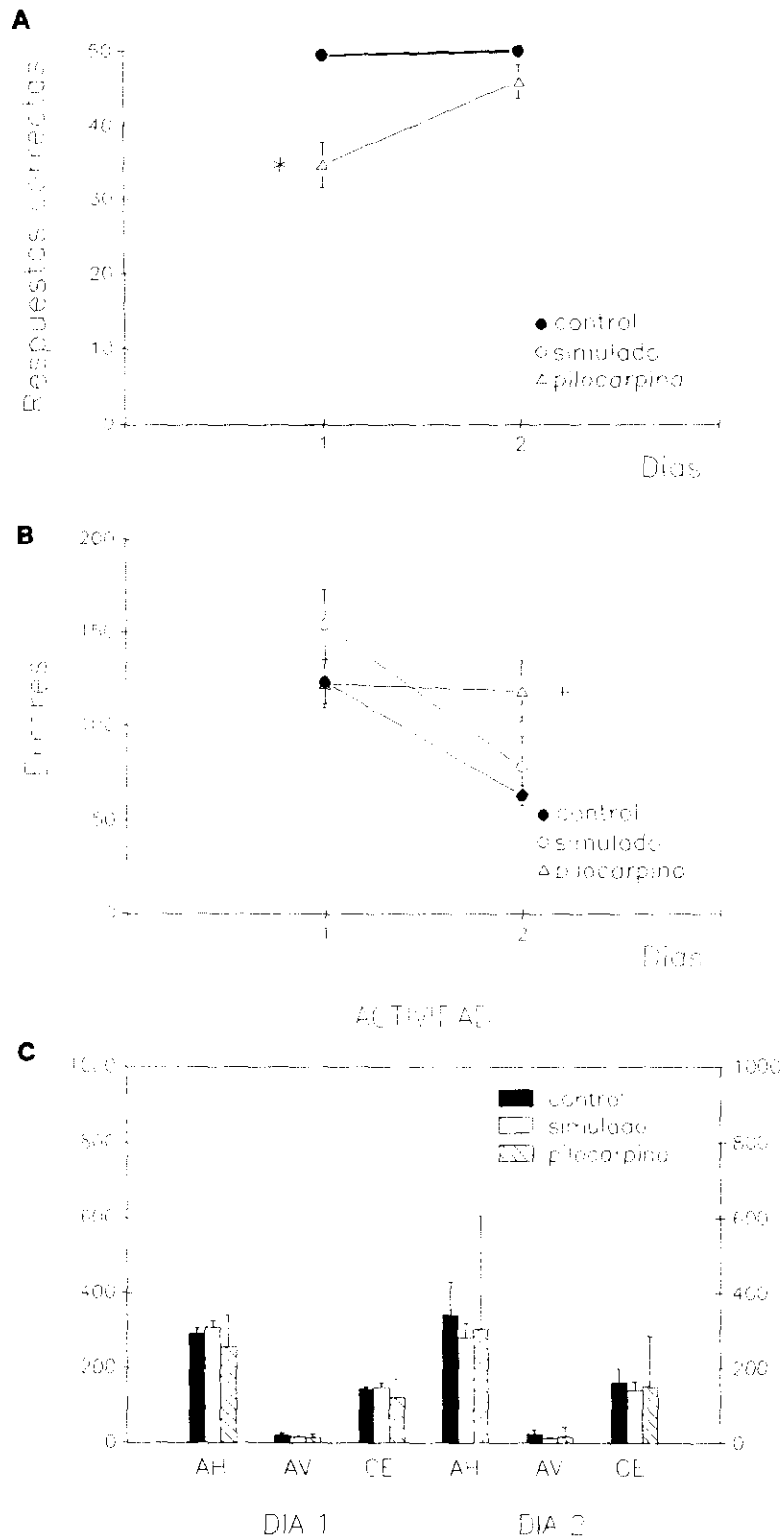


Figura IV.19: Efectos de la administración de pilocarpina en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.26M de pilocarpina en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.26M de pilocarpina en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.26M de pilocarpina en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, pilocarpina: grupo de animales a los que se administró 0.26M de pilocarpina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$, + diferencia significativa respecto al grupo control, $p \leq 0.05$.

5.3.Efectos de la administración conjunta de escopolamina y pilocarpina

La figura IV.20.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.20.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente escopolamina y pilocarpina (0.18M, 64µg/µl sco+ 0.26M, 64µg/µl pil) el primer día de prueba (escopil). La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=2.316$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,16}=0.709$, n.s.) o en el número de errores ninguno de los dos días de prueba ($F_{2,16}=0.769$, n.s.; $F_{2,16}=0.416$, n.s.).

La figura IV.20.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo escopil, correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes al primer día de prueba en actividad vertical ($H=7.946$, $p\leq 0.01$) o cuentas estereotípicas ($H=7.378$, $p\leq 0.02$), pero no en actividad horizontal ($H=5.018$, n.s.). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo escopil tiene valores superiores al resto de los grupos en cuentas estereotípicas (simulado $p\leq 0.04$, control $p\leq 0.01$), y superiores al grupo simulado en actividad vertical ($p\leq 0.01$). La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos el segundo día en ninguno de los parámetros estudiados (actividad horizontal: $H=0.956$, n.s.; actividad vertical: $H=0.685$, n.s.; cuentas estereotípicas: $H=1.927$, n.s.)

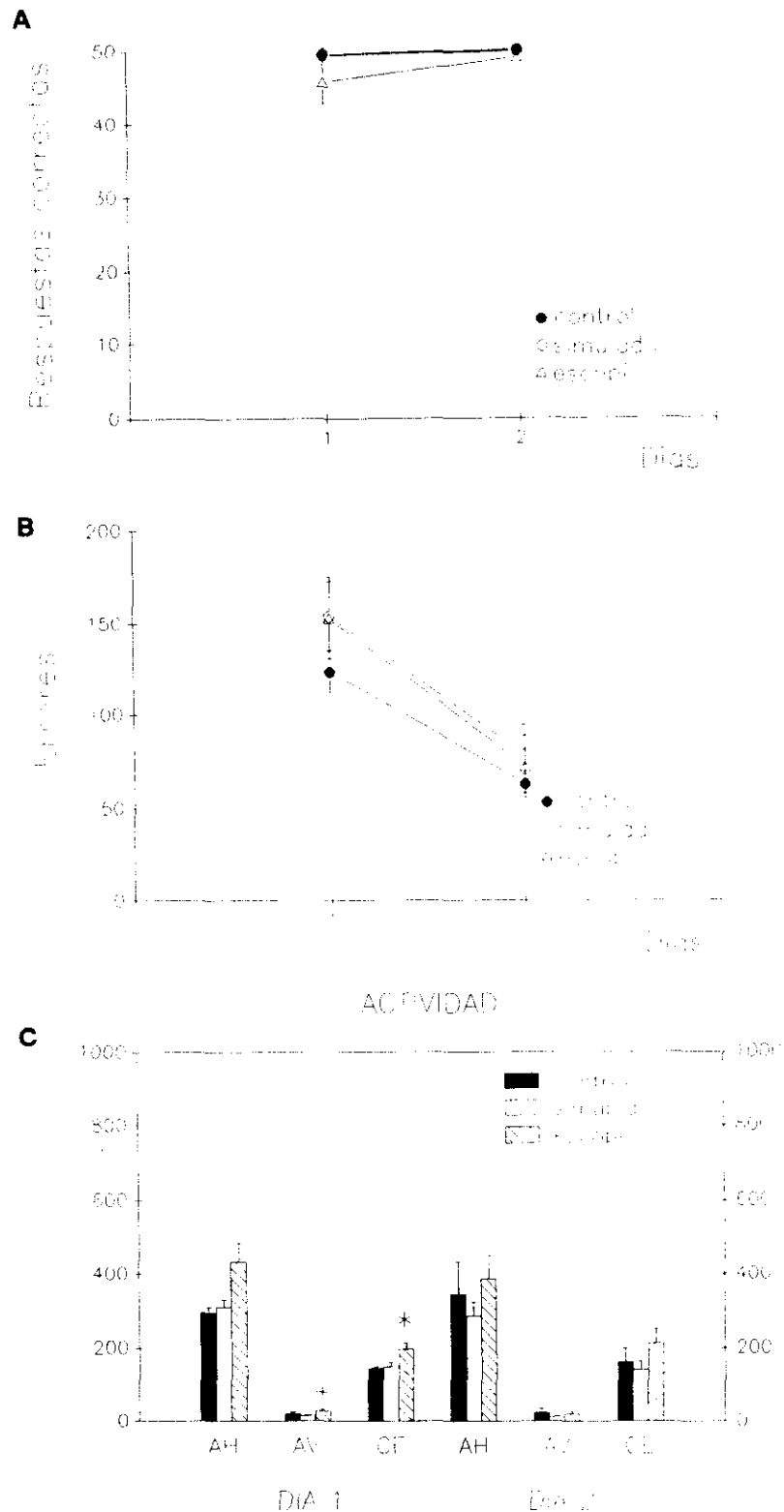


Figura IV.20: Efectos de la administración conjunta de escopolamina y pilocarpina en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.18M de escopolamina y 0.26M de pilocarpina (escopil) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.18M de escopolamina y 0.26M de pilocarpina (escopil) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de escopil en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, escopil: grupo de animales a los que se administró conjuntamente escopolamina y pilocarpina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$, + diferencia significativa respecto al grupo simulado, $p \leq 0.05$.

5.4.Efectos del antagonista del receptor nicotínico para acetilcolina mecamilamina

La figura IV.21.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.21.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró mecamilamina (11mM, 2 μ g/ μ l) el primer día de prueba (mecamilamina). La prueba de Kruskal–Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=12.59$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann–Whitney indica que el grupo mecamilamina muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.002$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas en el número de errores correspondiente al primer día de prueba ($F_{2,15}= 1.597$, n.s.) o en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}= 1.0$, n.s.) o de errores ($F_{2,15}=1.64$, n.s.) correspondientes al segundo día de prueba.

La figura IV.21.C. muestra la actividad general del grupo de animales control, del grupo simulado, y del grupo mecamilamina correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes al primer día de prueba en actividad horizontal ($F_{2,13}= 6.832$, $p\leq 0.01$), pero no en actividad vertical ($F_{2,13}= 1.568$, n.s.) o cuentas estereotípicas ($F_{2,13}= 3.473$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman–Keuls indica que el grupo mecamilamina tiene valores significativamente superiores a los grupos control en actividad horizontal ($p\leq 0.05$). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados el segundo día de prueba (actividad horizontal: $F_{2,13}= 0.756$, n.s.; actividad vertical: $F_{2,13}= 0.813$, n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,13}= 0.617$, n.s.).

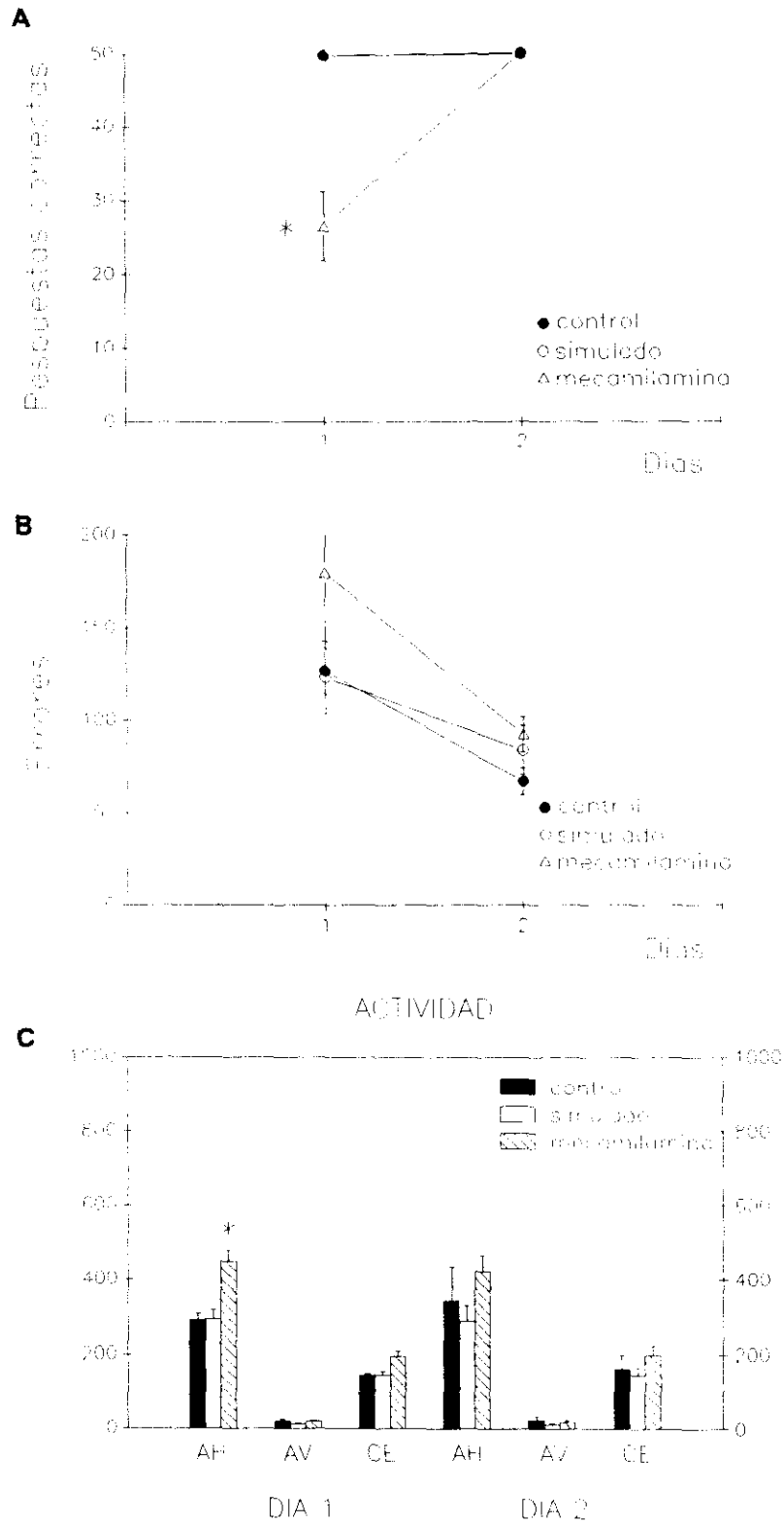


Figura IV.21: Efectos de la administración de mecamilamina en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 11mM de mecamilamina (mecamilamina) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 11mM de mecamilamina (mecamilamina) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de mecamilamina en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control. Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, mecamilamina: grupo de animales a los que se administró mecamilamina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

6.EFECTO DE ANTAGONISTAS NORADRENERGICOS SOBRE LA EJECUCION DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA EN CAJA DE SKINNER Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Se ha evaluado el efecto de la infusión de antagonistas noradrenérgicos en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia en caja de Skinner y sobre la actividad general según el protocolo descrito en el apartado III.6.4.

6.1.Efectos del antagonista del receptor α -adrenérgico fentolamina

La figura IV.22.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.22.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró fentolamina ($64 \times 10^{-27} \text{M}$, $24 \times 10^{-24} \mu\text{g}/\mu\text{l}$) el primer día de prueba (fentolamina). La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=11.302$, $p \leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo fentolamina muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p \leq 0.004$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de errores correspondiente al primer día de ejecución ($F_{2,14} = 3.698$, $p \leq 0.05$). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo fentolamina muestra un número de errores significativamente inferior el primer día de ejecución que el grupo simulado ($p \leq 0.05$). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($F_{2,14} = 2.57$, n.s.) y de errores ($F_{2,14} = 2.318$, n.s.) correspondientes al segundo día de prueba.

La figura IV.22.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo fentolamina correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $H=1.923$ n.s., $H=2.228$ n.s.; actividad vertical: $H=2.581$ n.s., $H=5.085$ n.s.; cuentas estereotípicas: $H=0.396$ n.s., $H=0.361$ n.s.)

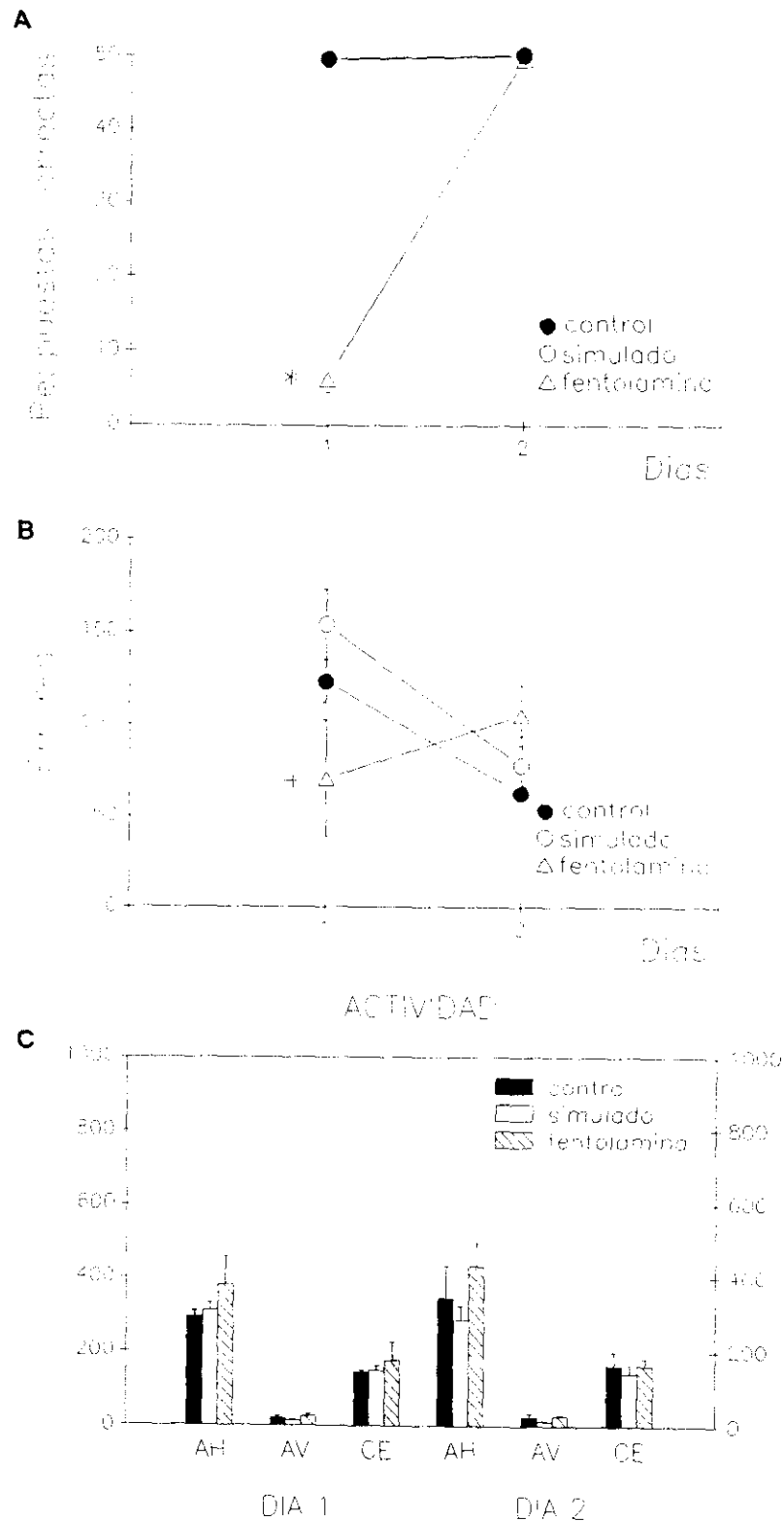


Figura IV.22: Efectos de la administración de fentolamina en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 64×10^{-27} M de fentolamina (fentolamina) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 64×10^{-27} M de fentolamina (fentolamina) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de fentolamina en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial (simulado), fentolamina: grupo de animales a los que se administró fentolamina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

6.2.Efectos del antagonista del receptor β -adrenérgico propranolol

La figura IV.23.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.23.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró propranolol (0.06M, 19 μ g/ μ l) el primer día de prueba (propranolol). La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=12.604$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo propranolol muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.002$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias en el número de errores correspondientes al primer día de prueba ($F_{2,15}= 0.073$, n.s.) o en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}= 0.89$, n.s.) y de errores ($F_{2,15}= 1.483$, n.s.) correspondientes al segundo día de prueba.

La figura IV.23.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo propranolol correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $F_{2,14}= 0.168$ n.s., $F_{2,14}=0.716$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,14}= 0.892$ n.s., $F_{2,14}= 0.616$ n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,14}= 0.140$ n.s., $F_{2,14}= 1.273$ n.s.).

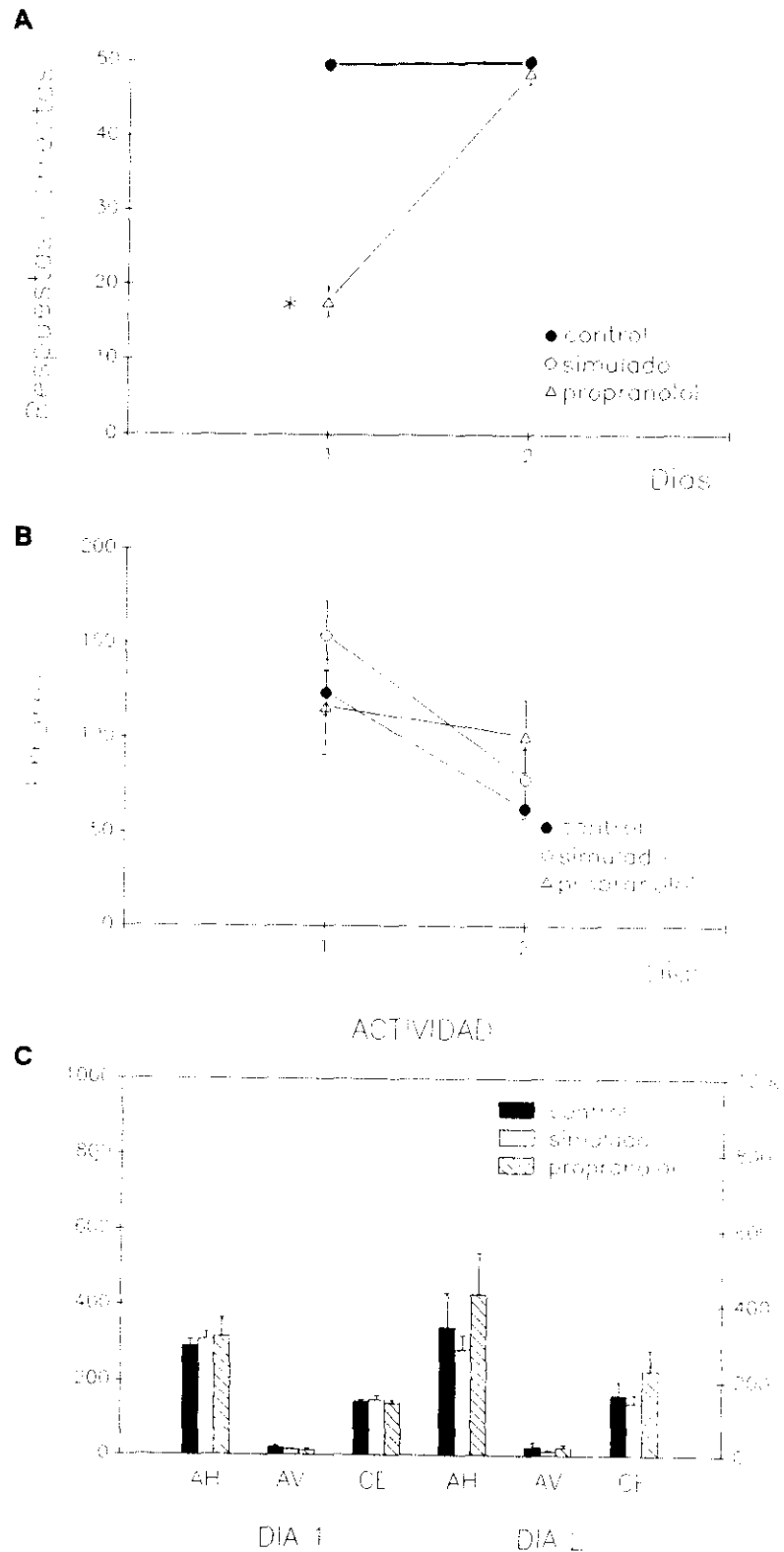


Figura IV.23: Efectos de la administración de propranolol en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estandar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.06M de propranolol (propranolol) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estandar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.06M de propranolol (propranolol) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estandar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de propranolol en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, propranolol: grupo de animales a los que se administró propranolol en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

7.EFECTOS DE LA ADMINISTRACION CONJUNTA DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS GABAERGICOS Y DOPAMINERGICOS SOBRE LA EJECUCION DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Se ha evaluado el efecto de la infusión conjunta de agonistas y antagonistas gabaérgicos y dopaminérgicos en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia en caja de Skinner y sobre la actividad general según el protocolo descrito en el apartado III.6.4.

7.1.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y SCH23390

La figura IV.24.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.24.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente bicuculina y SCH23390 (0.1mM, 0.05µg/µl bic+ 0.34mM, 0.1µg/µl sch) el primer día de prueba (bicsch). La prueba de Kruskal–Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=0.202$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,15}= 3.019$, n.s.) o en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}= 1.235$, n.s.) y de errores ($F_{2,15}= 2.175$, n.s.) correspondientes al segundo día de ejecución.

La figura IV.24.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo bicsch, correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. La prueba de Kruskal–Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes al primer día de prueba en actividad horizontal ($H=5.956$, $p\leq 0.05$), pero no existen diferencias significativas en actividad vertical ($H=2.74$, n.s.) o en cuentas estereotípicas ($H=4.882$, n.s.). La prueba a posteriori de Mann–Whitney indica que el grupo bicsch muestra valores significativamente superiores al resto de los grupos en actividad horizontal (simulado $p\leq 0.04$, control $p\leq 0.05$). La prueba de Kruskal–Wallis indica que no existen diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados el segundo día de prueba (actividad horizontal: $H= 1.103$, n.s.; actividad vertical: $H=3.57$ n.s.; cuentas estereotípicas : $H=1.352$ n.s.)

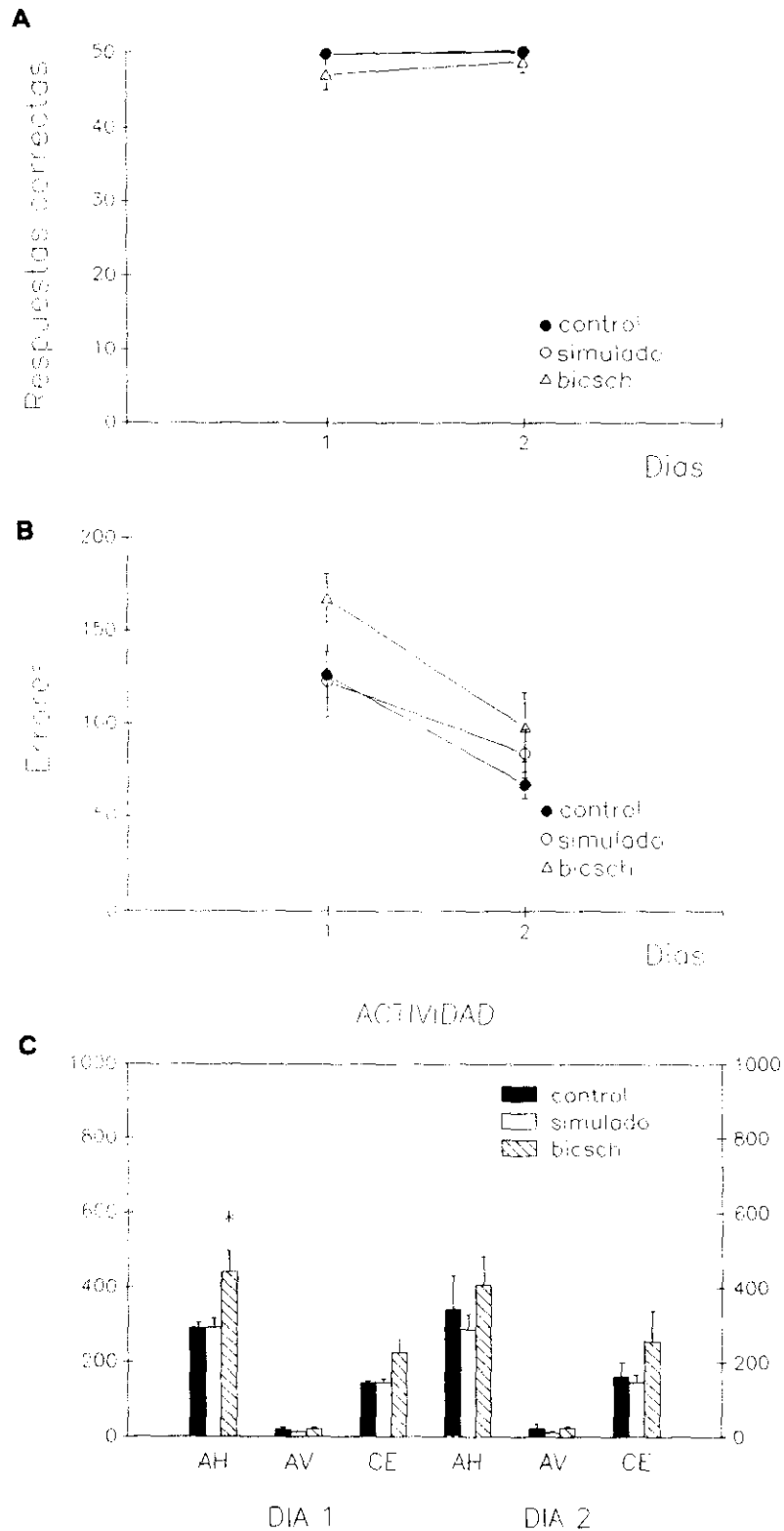


Figura IV.24: Efectos de la administración conjunta de bicuculina y SCH23390 en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.34mM de SCH23390 (bicsch) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.34mM de SCH23390 (bicsch) en la corteza frontal medial. C) Media \pm el error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de bicsch en la corteza frontal medial. C: grupo de animales control, S: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, bicsch: grupo de animales a los que se administró conjuntamente bicuculina y SCH23390 en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

7.2.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y sulpiride

La figura IV.25.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.25.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente bicuculina y sulpiride (0.1mM, 0.05µg/µl bic + 0.11mM, 0.04µg/µl sul) el primer día de prueba (bicsul). La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=12.59$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo bicsul muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.002$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,15}=2.5$, n.s.) pero sí existen diferencias significativas en el número de errores los dos días de prueba ($F_{2,15}= 4.862$, $p\leq 0.02$; $F_{2,15}= 19.331$, $p\leq 0.0001$). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo bicsul muestra un número de errores significativamente inferior el primer día de ejecución al grupo simulado ($p\leq 0.05$) y significativamente superior el segundo día de ejecución ($p\leq 0.01$) al resto de los grupos. Al comparar mediante la prueba de Kruskal-Wallis el segundo día del grupo bicsul con el primer día de los grupos controles no se observaron diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($H= 0.202$, n.s.) o de errores ($H= 0.167$, n.s.)

La figura IV.25.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo bicsul correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $F_{2,14}= 0.102$ n.s., $F_{2,14}= 1.087$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,14}= 1.297$ n.s., $F_{2,14}= 1.099$ n.s.; cuentas estereotípicas $F_{2,14}= 0.127$ n.s., $F_{2,14}= 0.810$ n.s.).

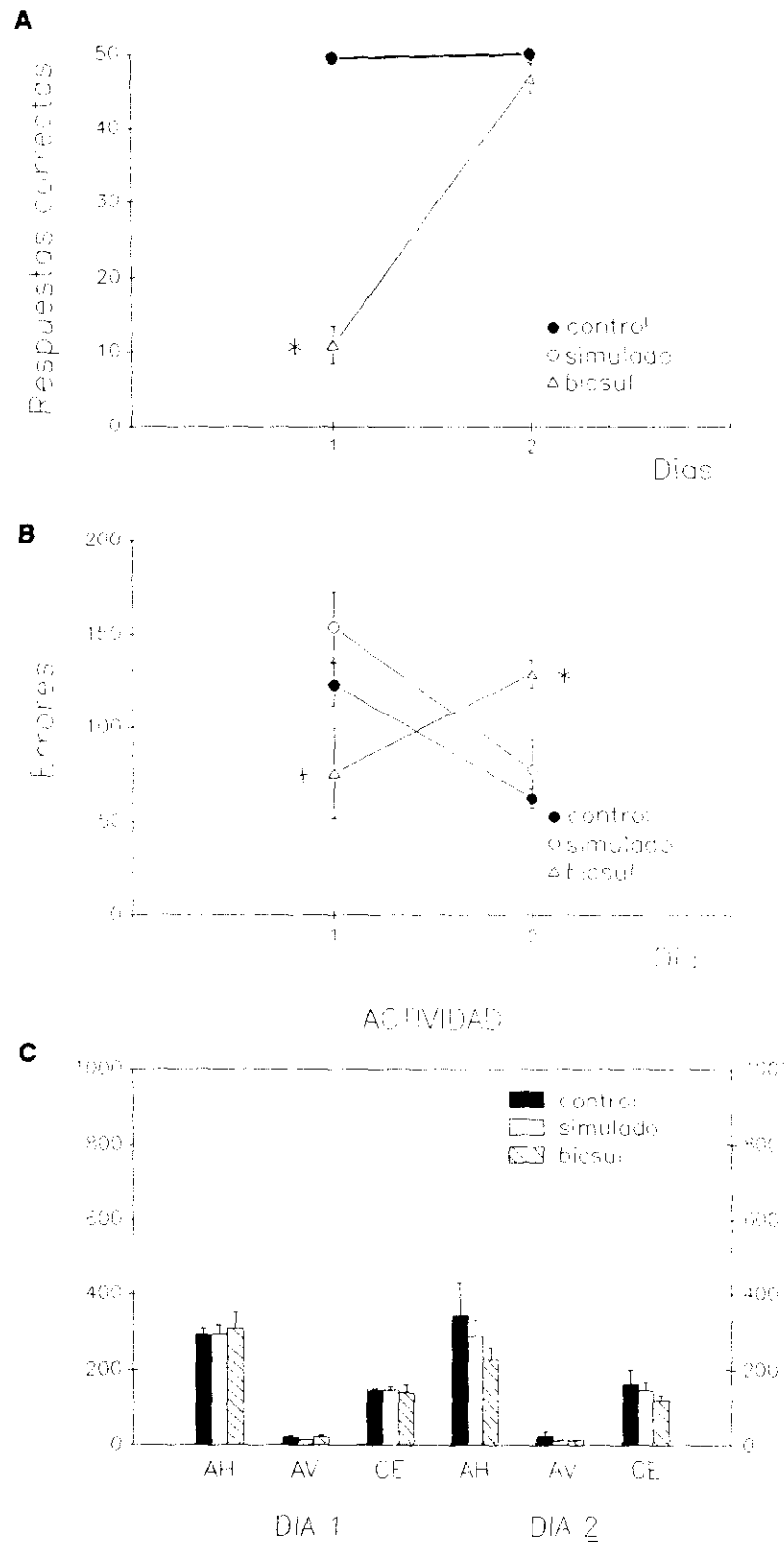


Figura IV.25: Efectos de la administración conjunta de bicuculina y sulpiride en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estandar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.11mM de sulpiride (bicsul) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estandar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.11mM de sulpiride (bicsul) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estandar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de bicsul en la corteza frontal medial. C: grupo de animales control, S: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, bicsul: grupo de animales a los que se les administró conjuntamente bicuculina y sulpiride en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$ + diferencia significativa respecto al grupo simulado, $p \leq 0.05$.

7.3.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y SKF38393

La figura IV.26.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.26.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado) y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente bicuculina y SKF38393 (0.1mM, 0.05 μ g/ μ l bic + 0.28mM, 0.08 μ g/ μ l skf) el primer día de prueba (bicskf). La prueba de Kruskal–Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=13.732$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann–Whitney indica que el grupo bicskf muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.001$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,16}= 3.125$, n.s.) o en el número de respuestas correctas ($F_{2,16}= 1.479$, n.s.) correspondientes al segundo día de ejecución pero sí existen diferencias significativas en el número de errores correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,16}= 6.017$, $p\leq 0.01$). La prueba a posteriori de Newman–Keuls indica que el grupo bicskf muestra un número de errores correspondiente al segundo día de ejecución superior que los grupos control ($p\leq 0.05$). Al comparar mediante la prueba de Kruskal–Wallis el segundo día del grupo bicskf con el primer día de los grupos controles no se observaron diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($H= 0.252$, n.s.) o de errores ($H= 0.163$, n.s.)

La figura IV.26.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo bicskf correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. La prueba de Kruskal–Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $H= 0.641$ n.s., $H= 3.418$ n.s.; actividad vertical: $H= 1.881$ n.s., $H= 2.853$ n.s.; cuentas estereotípicas: $H= 1.307$ n.s., $H= 1.922$ n.s.).

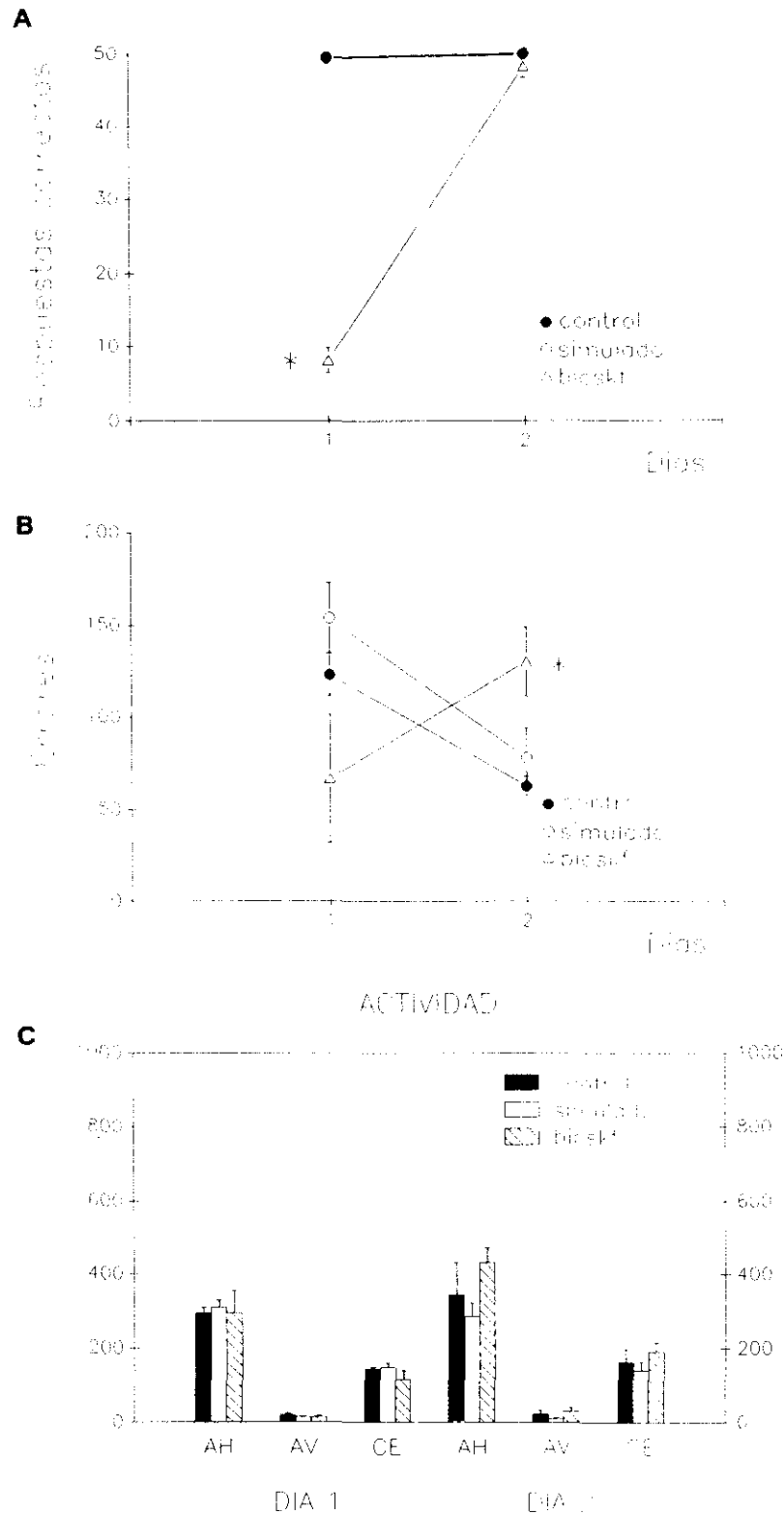


Figura IV.26: Efectos de la administración conjunta de bicuculina y SKF38393 en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.28mM de SKF38393 (bicskf) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.28mM de SKF38393 (bicskf) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de bicskf en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, bicskf: grupo de animales a los que se administró conjuntamente bicuculina y SKF38393 en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

7.4.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y quinpirole

La figura IV.27.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.27.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente bicuculina y quinpirole (0.1mM, 0.05 μ g/ μ l bic+ 0.9mM, 0.25 μ g/ μ l qui) el primer día de prueba (bicqui). La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=2.833$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,15}=0.1$, n.s.) o en el número de errores los dos días de prueba ($F_{2,15}=1.218$, n.s.; $F_{2,15}=0.418$, n.s.).

La figura IV.27.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo bicqui, correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $F_{2,14}=0.241$ n.s., $F_{2,14}=0.229$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,14}=0.652$ n.s., $F_{2,14}=0.751$ n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,14}=0.032$ n.s., $F_{2,14}=0.301$ n.s.).

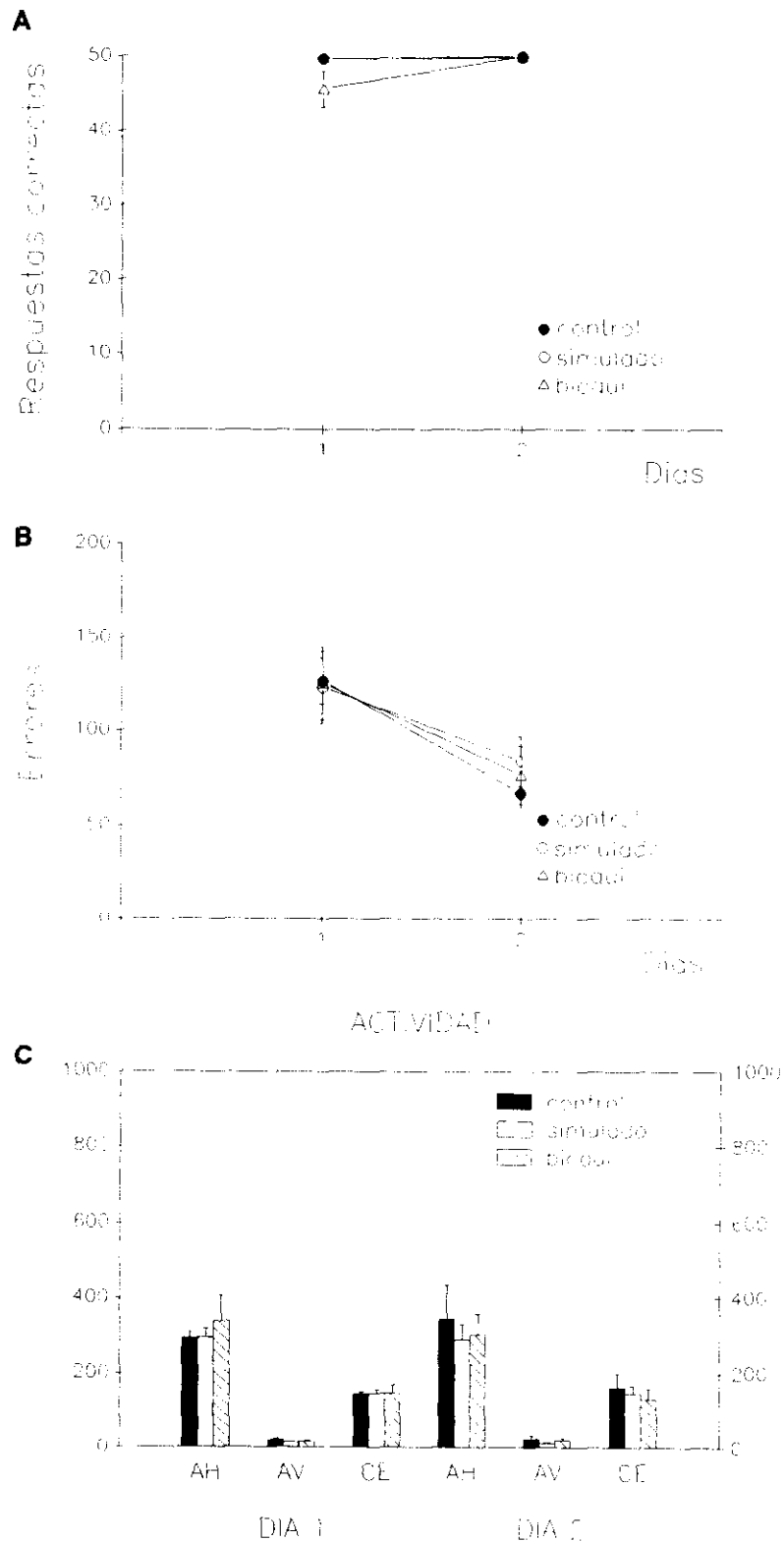


Figura IV.27: Efectos de la administración conjunta de bicuculina y quinpirole en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.9mM de quinpirole (bicqui) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.9mM de quinpirole (bicqui) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de bicqui en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, bicqui: grupo de animales a los que se les administró conjuntamente bicuculina y quinpirole en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

7.5.Efectos de la administración conjunta de muscimol y SCH23390

La figura IV.28.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.28.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente muscimol y SCH23390 (0.05mM, 0.01 μ g/ μ l mus + 0.34mM, 0.1 μ g/ μ l sch) el primer día de prueba (mussch). La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=12.604$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo mussch muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.002$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,15}= 0.906$, n.s.) o en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,15}= 1.196$, n.s.), pero si existen diferencias significativas en el número de errores correspondiente al segundo día de ejecución ($F_{2,15}= 5.907$, $p\leq 0.01$). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo mussch muestra un número de errores correspondiente al segundo día de ejecución significativamente superior que los grupos controles ($p\leq 0.05$). Al comparar mediante un análisis de la varianza el segundo día del grupo al que se administró mussch con el primer día de los grupos controles no se observaron diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}= 1.029$, n.s.) ó de errores ($F_{2,15}= 0.053$, n.s.)

La figura IV.28.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo mussch correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes al primer día de prueba en el número de cuentas estereotípicas ($F_{2,13}= 5.543$, $p\leq 0.01$), pero no en la actividad horizontal ($F_{2,13}= 0.267$, n.s.) o en la actividad vertical ($F_{2,13}= 0.493$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo mussch muestra valores significativamente inferiores a los grupos control en el número de cuentas estereotípicas ($p\leq 0.05$). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias entre los grupos experimentales en ninguno de los parámetros estudiados el segundo día de prueba (actividad horizontal: $F_{2,13}= 0.401$, n.s.; actividad vertical: $F_{2,13}= 0.888$, n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,13}= 0.825$, n.s.).

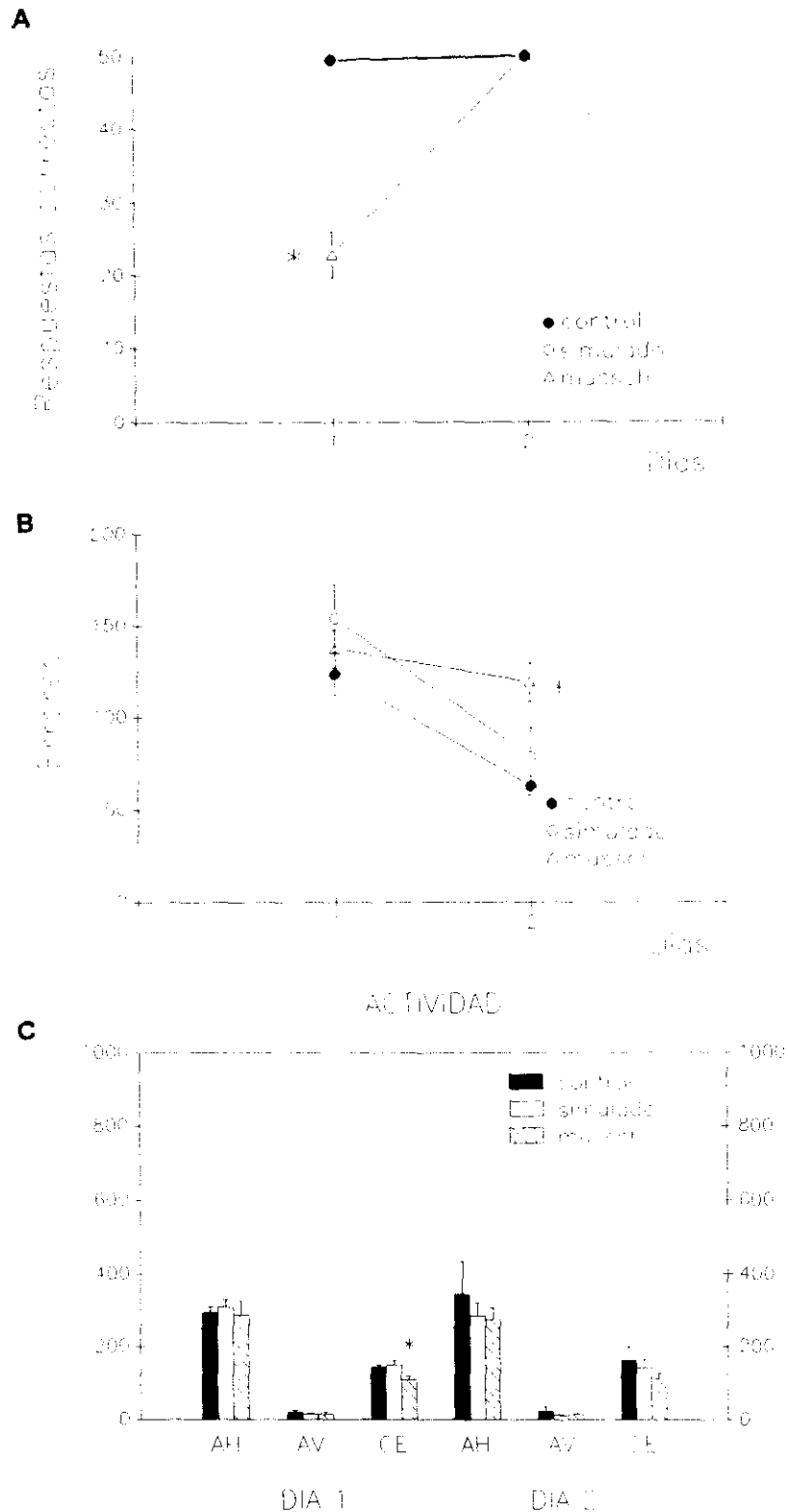


Figura IV.28: Efectos de la administración conjunta de muscimol y SCH23390 en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.34mM de SCH23390 (mussch) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.34mM de SCH23390 (mussch) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de mussch en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, mussch: grupo de animales a los que se administró conjuntamente muscimol y SCH23390 en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

7.6.Efectos de la administración conjunta de muscimol y sulpiride

La figura IV.29.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.29.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente muscimol y sulpiride (0.05mM, 0.01 μ g/ μ l mus+ 0.11mM, 0.04 μ g/ μ l sul) el primer día de prueba (mussul). La prueba de Kruskal–Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=4.282$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,15}=1.686$, n.s.) o en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}=2.5$, n.s.) y de errores ($F_{2,15}=0.333$, n.s.) correspondientes al segundo día de prueba.

La figura IV.29.C. muestra la actividad de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo mussul correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $F_{2,15}=0.179$ n.s., $F_{2,15}=0.556$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,15}=0.611$ n.s., $F_{2,15}=0.878$ n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,15}=2.578$ n.s., $F_{2,15}=0.188$ n.s.).

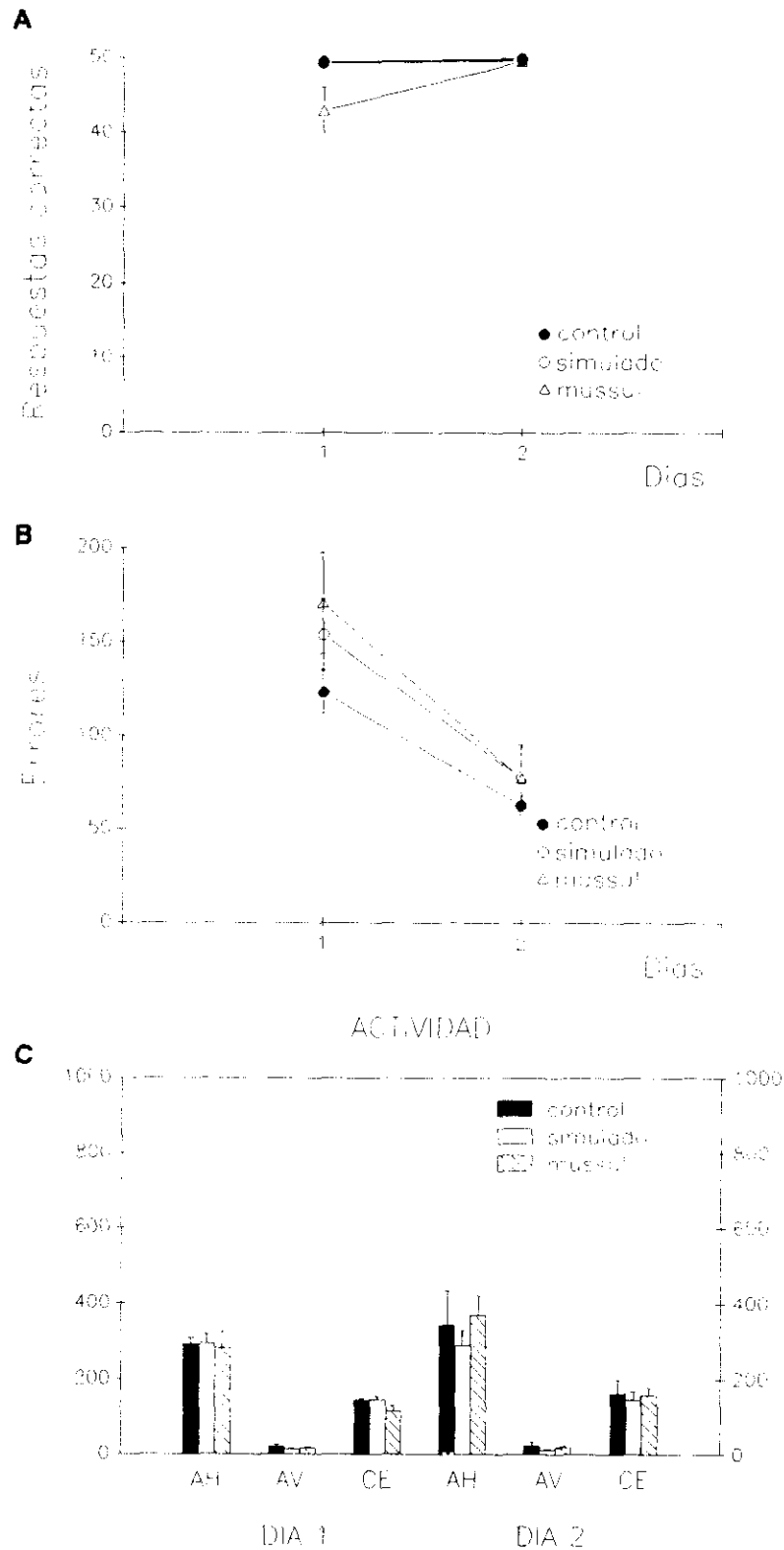


Figura IV.29: Efectos de la administración conjunta de muscimol y sulpiride en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.11mM de sulpiride (mussul) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.11mM de sulpiride (mussul) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de mussul en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, mussul: grupo de animales a los que se administró conjuntamente muscimol y sulpiride en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

7.7.Efectos de la administración conjunta de muscimol y SKF38393

La figura IV.30.A muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.30.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente muscimol y SKF38393 (0.05mM , $0.01\mu\text{g}/\mu\text{l}$ mus+ 0.28mM , $0.08\mu\text{g}/\mu\text{l}$ skf) el primer día de prueba (musskf). La prueba de Kruskal–Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=0.557$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,14}=0.906$, n.s.) ó en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,14}=1.068$, n.s.), pero si existen diferencias significativas en el número de errores correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,14}=3.85$, $p\leq 0.04$). La prueba a posteriori de Newman–Keuls indica que el grupo musskf muestra un número de errores significativamente superior el segundo día de ejecución que el grupo control ($p\leq 0.05$). Al comparar mediante un análisis de la varianza el segundo día del grupo musskf con el primer día de los grupos control no se observaron diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}=1.029$, n.s.) ó de errores ($F_{2,15}=0.053$, n.s.)

La figura IV.30.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo musskf correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes al primer día de prueba en actividad horizontal ($F_{2,13}=30.026$, $p\leq 0.00001$), actividad vertical ($F_{2,13}=5.146$, $p\leq 0.02$) o cuentas estereotípicas ($F_{2,13}=38.326$, $p\leq 0.00001$). La prueba a posteriori de Newman–Keuls indica que el grupo musskf muestra valores significativamente inferiores a los grupos control en actividad horizontal ($p\leq 0.01$) o cuentas estereotípicas ($p\leq 0.01$), y valores significativamente inferiores al grupo control en actividad vertical ($p\leq 0.05$). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados el segundo día de prueba (actividad horizontal: $F_{2,13}=0.394$, n.s.; actividad vertical: $F_{2,13}=0.853$, n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,13}=0.158$, n.s.).

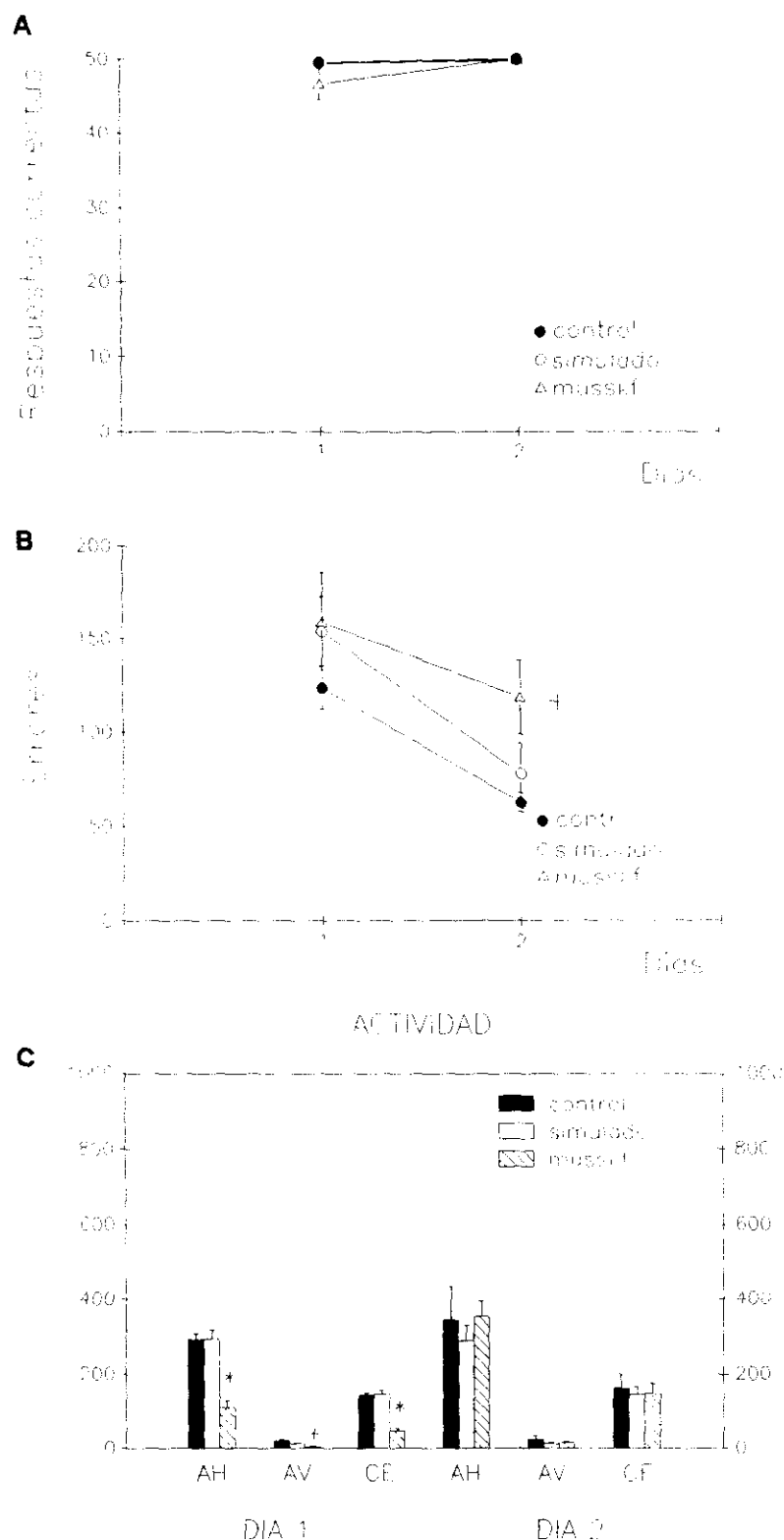


Figura IV.30: Efectos de la administración conjunta de muscimol y SKF38393 en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.28mM de SKF38393 (muskf) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.28mM de SKF38393 (muskf) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de muskf en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, muskf: grupo de animales a los que se administró conjuntamente muscimol y SKF38393 en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$, + diferencia significativa respecto al grupo control, $p \leq 0.05$.

7.8.Efectos de la administración conjunta de muscimol y quinpirole

La figura IV.31.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.31.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado) y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente muscimol y quinpirole (0.05mM, 0.01 μ g/ μ l mus+ 0.9mM, 0.25 μ g/ μ l qui) el primer día de prueba (musqui). La prueba de Kruskal–Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=11.302$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann–Whitney indica que el grupo musqui muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.004$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,14}=7.076$, $p\leq 0.01$), pero no existen diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($F_{2,14}=1.509$, n.s.) o de errores ($F_{2,14}=2.312$, n.s.) correspondientes al segundo día de ejecución. La prueba a posteriori de Newman–Keuls indica que el grupo musqui muestra un número de errores correspondientes al primer día de ejecución significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.05$), entre los que no se observaron diferencias.

La figura IV.31.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo musqui correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. La prueba de Kruskal–Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $H=0.453$ n.s., $H=2.354$ n.s.; actividad vertical: $H=2.241$ n.s., $H=3.255$ n.s.; cuentas estereotípicas: $H=0.793$ n.s., $H=1.541$ n.s.)

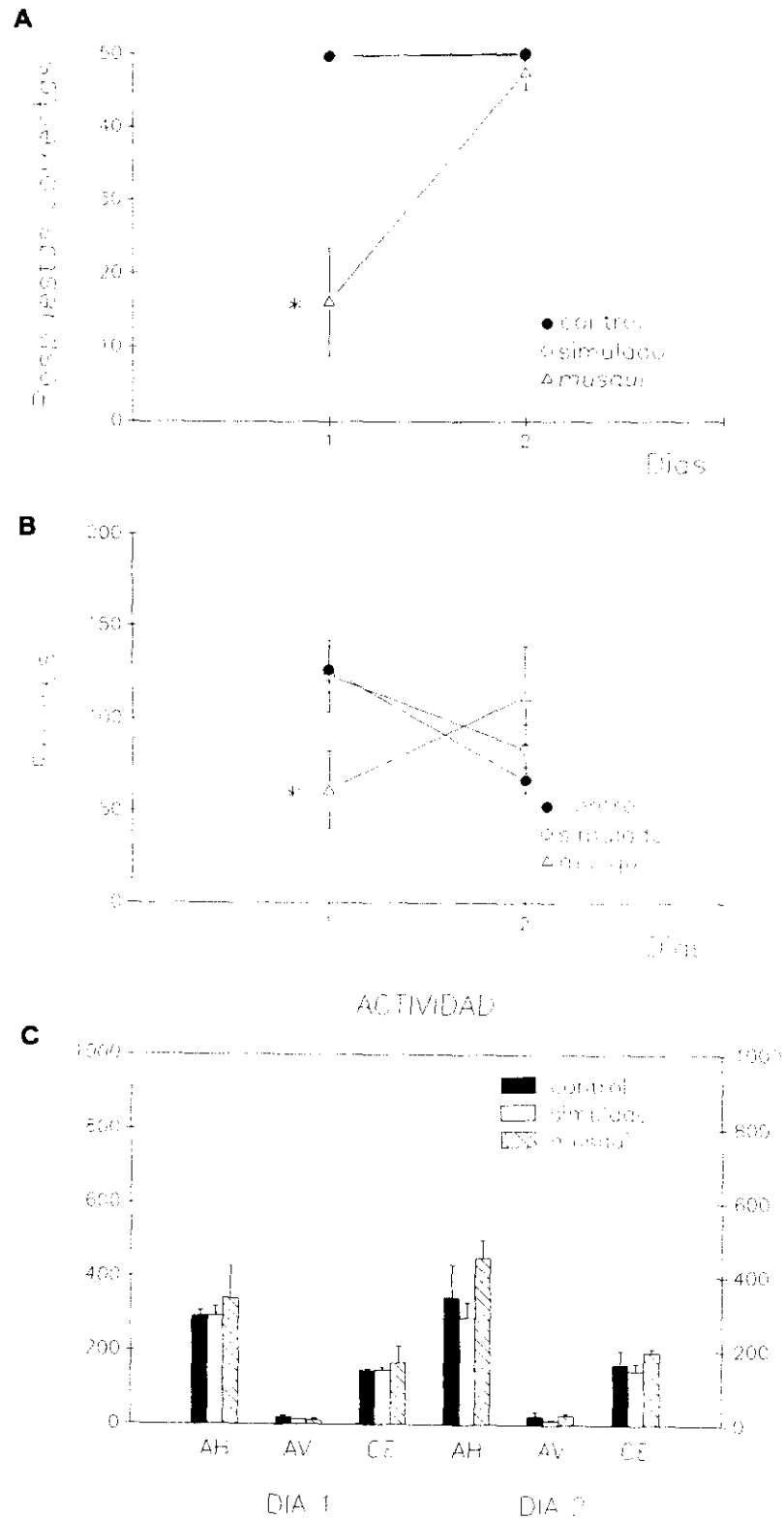


Figura IV.31: Efectos de la administración conjunta de muscimol y quinpirole en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.9mM de quinpirole (musqui) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.9mM de quinpirole (musqui) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de musqui en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, musqui: grupo de animales a los que se administró conjuntamente muscimol y quinpirole en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

8.EFECTOS DE LA ADMINISTRACION CONJUNTA DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS GABAERGICOS Y COLINERGICOS SOBRE LA EJECUCION DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Se ha evaluado el efecto de la infusión conjunta de agonistas y antagonistas gabaérgicos y colinérgicos en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia en caja de Skinner y sobre la actividad general según el protocolo descrito en el apartado III.6.4.

8.1.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y escopolamina

La figura IV.32.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.32.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente bicuculina y escopolamina (0.1mM, 0.05µg/µl bic+ 0.18M, 64µg/µl sco) el primer día de prueba (bicesco). La prueba de Kruskal–Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=1.168$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,15}= 2.832$, n.s.) o en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}= 1.0$, n.s.) y de errores ($F_{2,15}= 1.428$, n.s.) correspondientes al segundo día de ejecución.

La figura IV.32.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo bicesco, correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. La prueba de Kruskal–Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes a los dos días de prueba en actividad horizontal ($H=5.956$, $p\leq 0.05$; $H=7.162$, $p\leq 0.02$), o en cuentas estereotípicas ($H=7.214$, $p\leq 0.02$; $H=9.281$, $p\leq 0.001$) y correspondientes al segundo día de prueba en actividad vertical ($H=2.848$, n.s.; $H=6.142$, $p\leq 0.04$). La prueba a posteriori de Mann–Whitney indica que el grupo bicesco muestra valores significativamente superiores al resto de los grupos los dos días de prueba en cuentas estereotípicas (simulado $p\leq 0.02$, $p\leq 0.002$; control $p\leq 0.03$), significativamente superiores al resto de los grupos el primer día de prueba en actividad horizontal (simulado $p\leq 0.04$, control $p\leq 0.05$), y significativamente superiores al grupo simulado el segundo día de prueba en actividad horizontal ($p\leq 0.002$) o actividad vertical ($p\leq 0.004$).

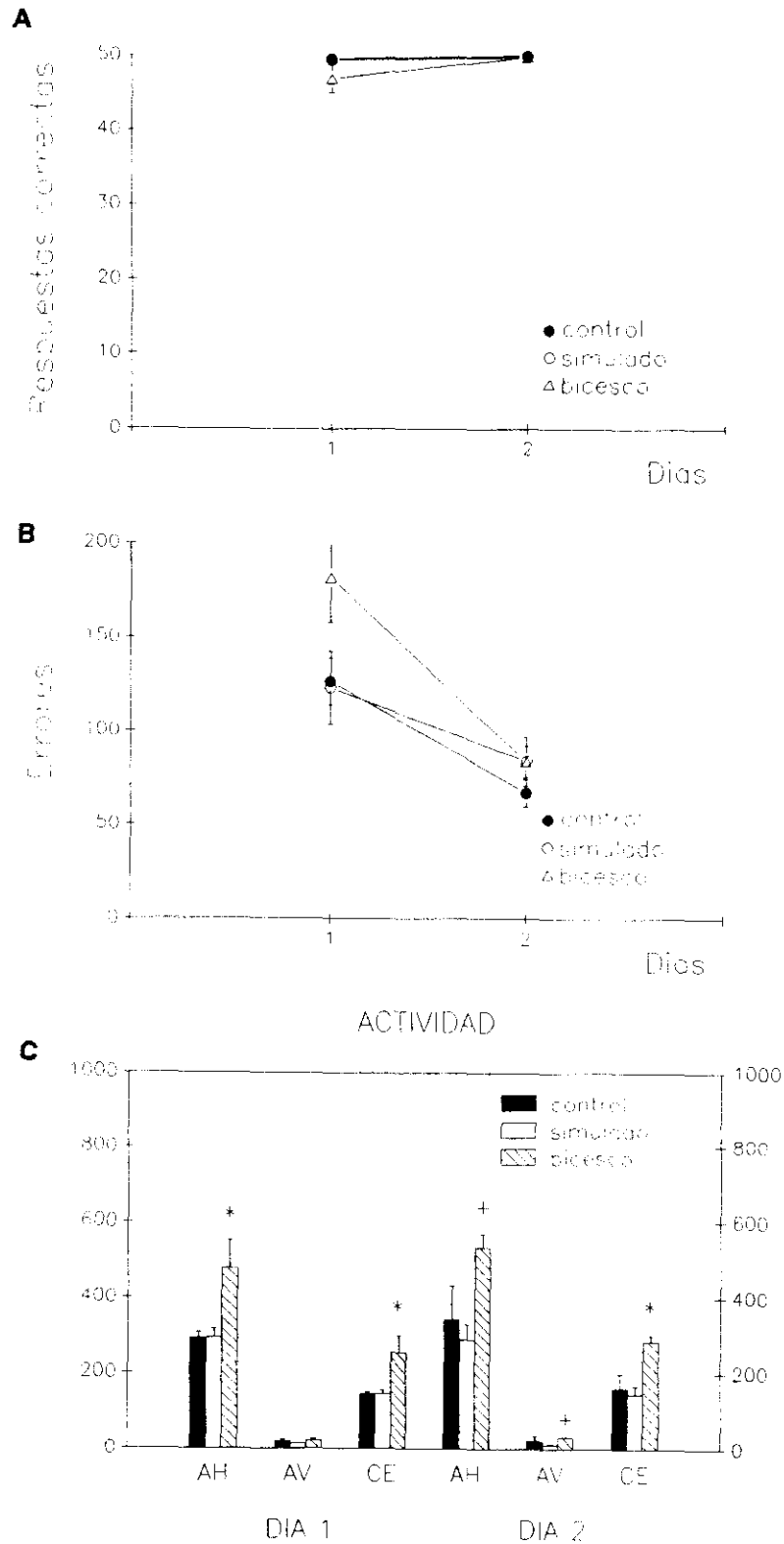


Figura IV.32: Efectos de la administración conjunta de bicuculina y escopolamina en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.18mM de escopolamina (bicesco) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.18mM de escopolamina (bicesco) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de bicesco en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, bicesco: grupo de animales a los que se administró conjuntamente bicuculina y escopolamina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$, + diferencia significativa respecto al grupo simulado, $p \leq 0.05$.

8.2.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y mecamilamina

La figura IV.33.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.33.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado) y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente bicuculina y mecamilamina (0.1mM, 0.05 μ g/ μ l bic+ 11mM, 2 μ g/ μ l meca) el primer día de prueba (bicmeca). La prueba de Kruskal–Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de prueba ($H=4.282$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,15}= 0.757$, n.s.) o en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}= 3.275$, n.s.) y de errores ($F_{2,15}= 1.030$, n.s.) correspondientes al segundo día de ejecución.

La figura IV.33.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo bicmeca, correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. La prueba de Kruskal–Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes al primer día de prueba en actividad horizontal ($H=9.206$, $p\leq 0.01$), en actividad vertical ($H=7.463$, $p\leq 0.02$) o en cuentas estereotípicas ($H=9.494$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann–Whitney indica que el grupo bicmeca muestra valores significativamente superiores al resto de los grupos en actividad horizontal ($p\leq 0.01$), en actividad vertical (simulado $p\leq 0.01$, control $p\leq 0.05$) o en cuentas estereotípicas ($p\leq 0.01$). La prueba de Kruskal–Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos el segundo día de prueba en ninguno de los parámetros estudiados (actividad horizontal: $H=1.44$, n.s.; actividad vertical: $H=2.15$, n.s.; cuentas estereotípicas: $H=1.541$, n.s.)

8.3.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y pilocarpina

La coadministración de bicuculina y pilocarpina produjo convulsiones en la mayoría de los animales inyectados ($n=3$ de un total de $n=8$) por la que no se adjuntan resultados. La administración de 0.5mg/ml de diazepam (Valium, Roche) atenuaba e incluso llegaba a anular los efectos convulsionantes producidos por la administración conjunta de bicuculina y pilocarpina en la corteza frontal medial.

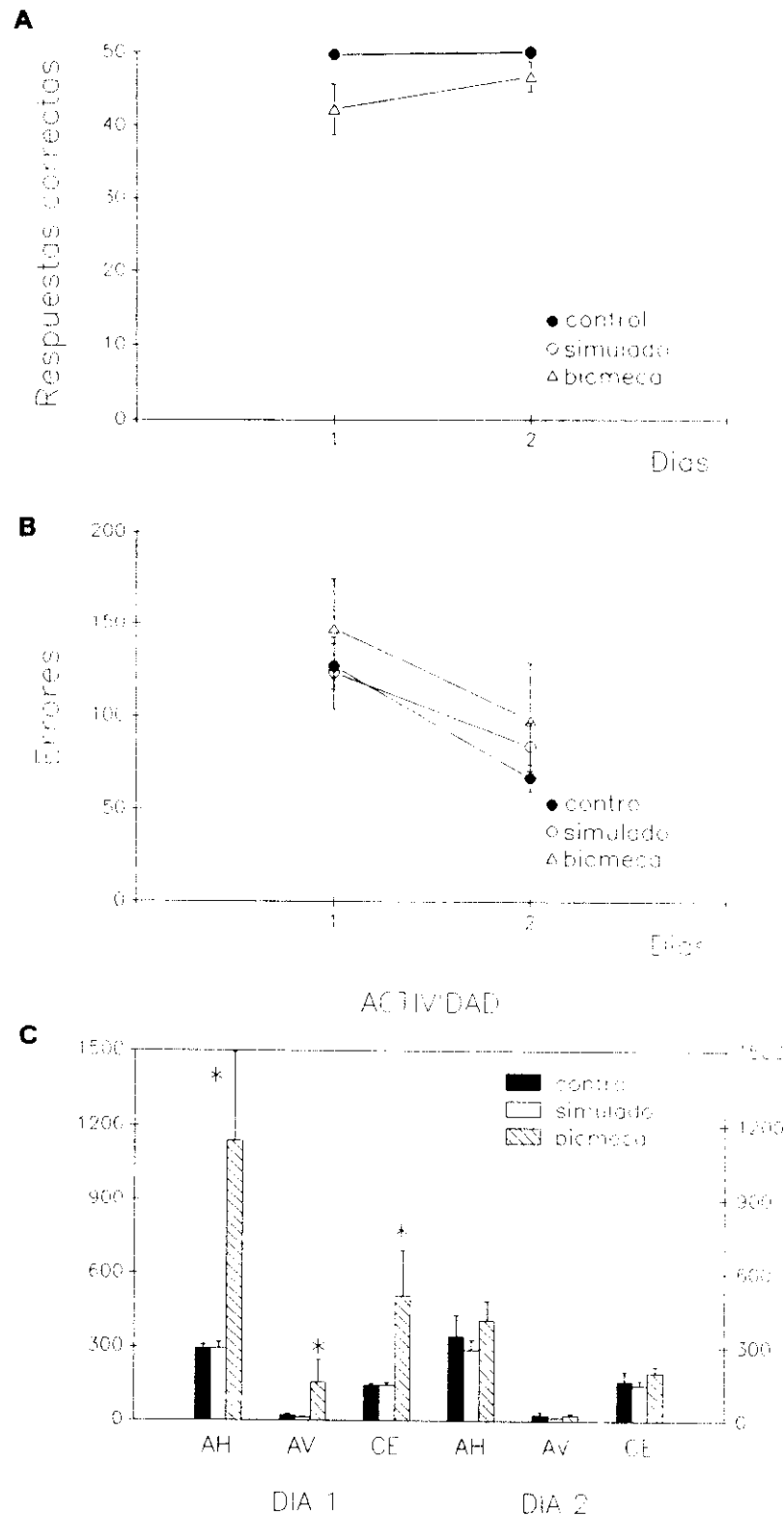


Figura IV.33: Efectos de la administración conjunta de bicuculina y mecamilamina en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 11mM de mecamilamina (bicmecca) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 11mM de mecamilamina (bicmecca) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de bicmecca en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, bicmecca: grupo de animales a los que se les administró conjuntamente bicuculina y mecamilamina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

8.4.Efectos de la administración conjunta de muscimol y escopolamina

La figura IV.34.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.34.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente muscimol y escopolamina (0.05mM, 0.01 μ g/ μ l mus+ 0.18M, 64 μ g/ μ l esco) el primer día de prueba (musesco). La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H= 11.333$, $p\leq 0.001$.). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo musesco muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.004$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de errores correspondientes a los dos días de ejecución ($F_{2,14}= 4.028$, $p\leq 0.04$; $F_{2,14}= 3.698$, $p\leq 0.05$), pero no existen diferencias significativas en el número de respuestas ($F_{2,14}= 3.193$, n.s.) correspondientes al segundo día de prueba. La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo musesco muestra un número de errores significativamente inferior el primer día de ejecución al resto de los grupos y significativamente superior el segundo día de ejecución al grupo control ($p\leq 0.05$). Al comparar mediante un análisis de la varianza el segundo día del grupo musesco con el primer día de los grupos control no se observaron diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($F_{2,14}= 2.539$, n.s.) ó de errores ($F_{2,14}= 0.012$, n.s.)

En la figura IV.34.C se muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo musesco, correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $H=3.64$ n.s., $H=1.823$ n.s.; actividad vertical: $H=1.287$ n.s., $H=3.322$ n.s.; cuentas estereotípicas: $H=3.899$ n.s., $H=1.218$ n.s.)

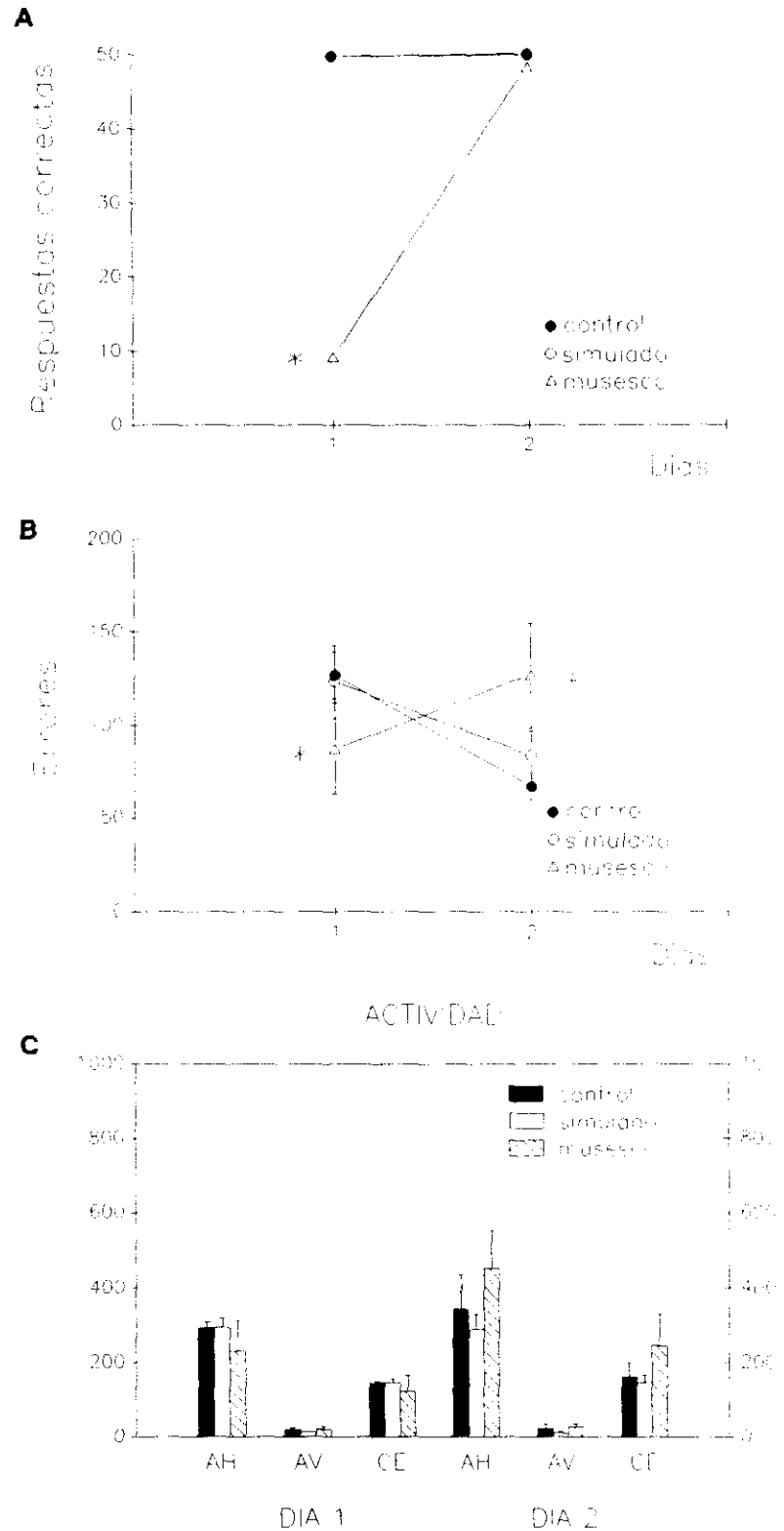


Figura IV.34: Efectos de la administración conjunta de muscimol y escopolamina en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.18M de escopolamina (musesco) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.18M de escopolamina (musesco) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de musesco en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, musesco: grupo de animales a los que se administró conjuntamente muscimol y escopolamina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$. + diferencia significativa respecto al grupo control, $p \leq 0.05$.

8.5.Efectos de la administración conjunta de muscimol y mecamilamina

La figura IV.35.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.35.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado) y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente muscimol y mecamilamina (0.05mM, 0.01 μ g/ μ l mus + 11mM, 2 μ g/ μ l meca) el primer día de prueba (musmeca). La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=12.648$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo musmeca muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.002$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de errores correspondientes al segundo día de ejecución ($F_{2,15}= 4.155$, $p\leq 0.03$), pero no existen diferencias significativas en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,15}= 1.027$, n.s.) o en el número de respuestas correctas ($F_{2,14}= 0.906$, n.s.) correspondientes al segundo día de ejecución. La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo musmeca muestra un número de errores significativamente superior el segundo día de ejecución que los grupos control ($p\leq 0.05$). Al comparar mediante un análisis de la varianza el segundo día del grupo musmeca con el primer día de los grupos control no se observaron diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}= 1.029$, n.s.) o de errores ($F_{2,15}= 0.075$, n.s.)

La figura IV.35.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo musmeca, correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes al primer día de prueba en cuentas estereotípicas ($F_{2,14}= 4.624$, $p\leq 0.02$), pero no en actividad horizontal ($F_{2,14}= 4.098$, n.s) o en actividad vertical ($F_{2,14}= 3.043$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo musmeca muestra valores significativamente inferiores al resto de los grupos en cuentas estereotípicas ($p\leq 0.05$). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados el segundo día de prueba (actividad horizontal: $F_{2,14}= 0.359$, n.s.; actividad vertical: $F_{2,14}= 0.876$, n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,14}= 0.219$, n.s.).

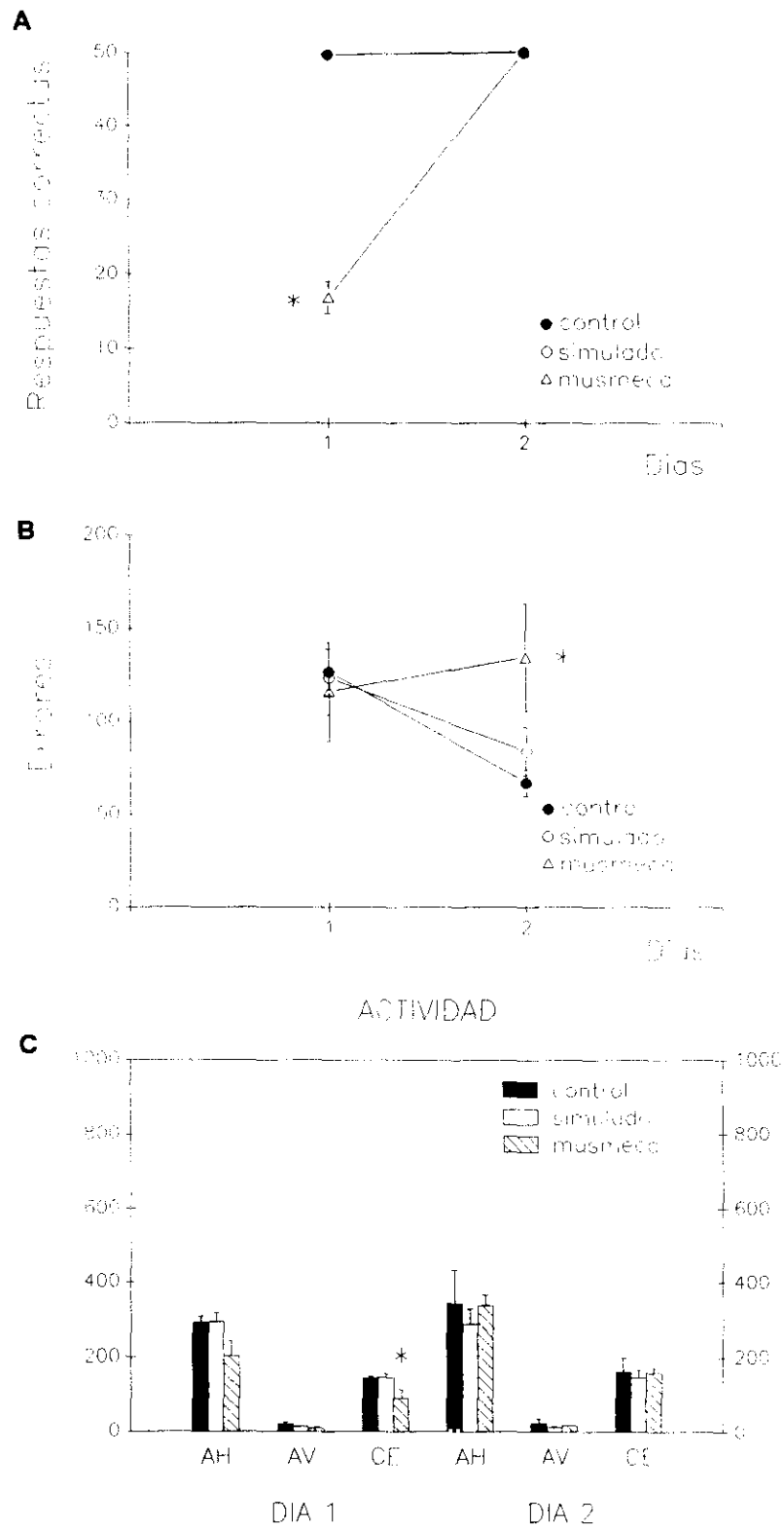


Figura IV.35: Efectos de la administración conjunta de muscimol y mecamilamina en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 11mM de mecamilamina (musmecca) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 11mM de mecamilamina (musmecca) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de musmecca en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, musmecca: grupo de animales a los que se administró conjuntamente muscimol y mecamilamina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

8.6.Efectos de la administración conjunta de muscimol y pilocarpina

La figura IV.36.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.36.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente muscimol y pilocarpina (0.05mM, 0.01 μ g/ μ l mus+ 0.26M, 64 μ g/ μ l pil) el primer día de prueba (muspil). La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=1.656$, n.s.). El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,15}=6.902$, $p\leq 0.01$), pero no existen diferencias significativas en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}=0.812$, n.s.) o de errores ($F_{2,15}=0.473$, n.s.) correspondientes al segundo día de ejecución. La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo muspil muestra un número de errores correspondientes al primer día de ejecución significativamente inferior al grupo simulado ($p\leq 0.01$).

La figura IV.36.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo muspil, correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes al primer día de prueba en actividad horizontal ($F_{2,16}=5.537$, $p\leq 0.01$), o en cuentas estereotípicas ($F_{2,16}=5.056$, $p\leq 0.01$), pero no existen diferencias significativas en actividad vertical ($F_{2,16}=1.441$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo muspil muestra valores significativamente superiores al resto de los grupos en actividad horizontal o en cuentas estereotípicas ($p\leq 0.05$). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados el segundo día de prueba (actividad horizontal: $F_{2,16}=1.057$, n.s.; actividad vertical: $F_{2,16}=1.474$, n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,16}=1.278$, n.s.).

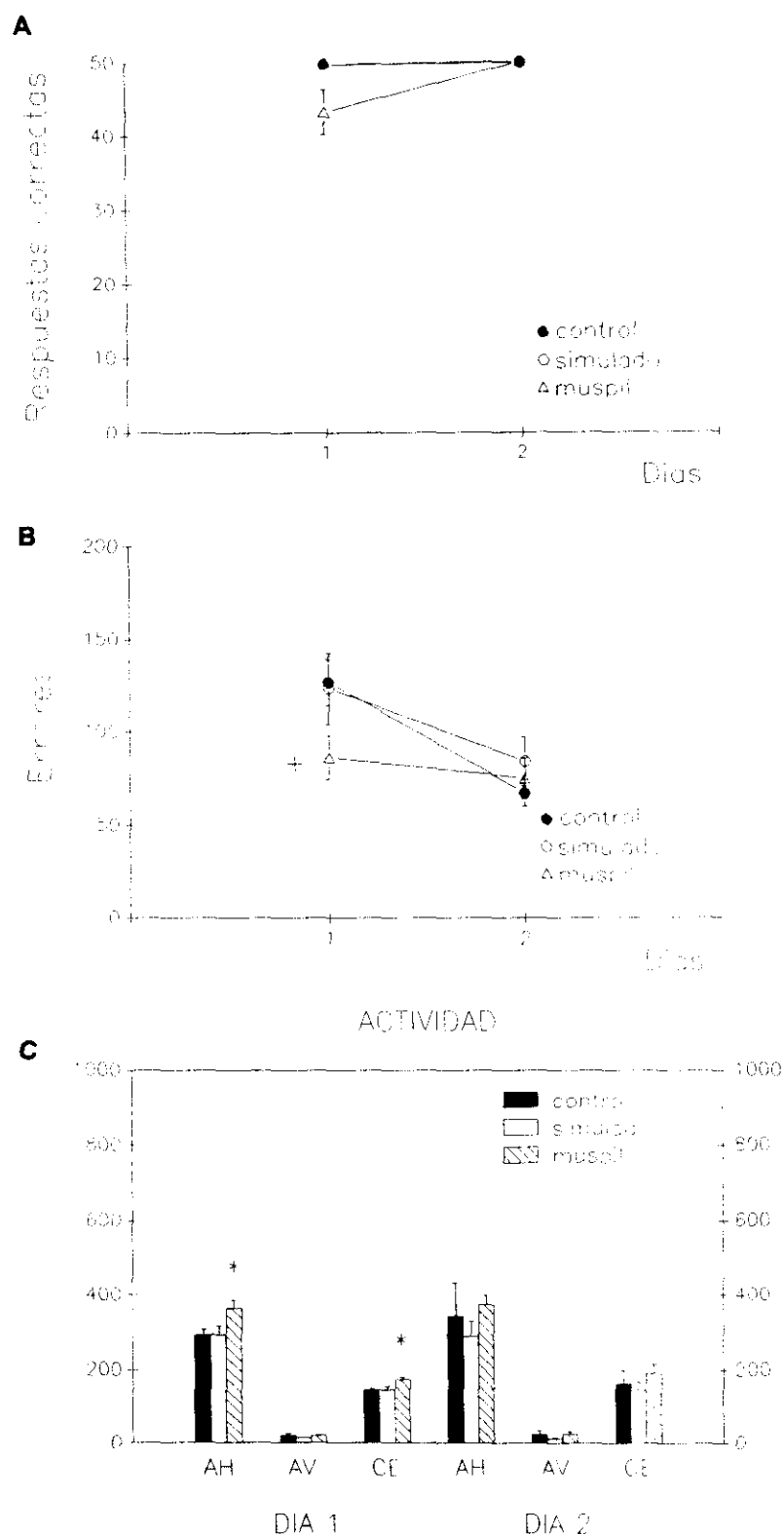


Figura IV.36: Efectos de la administración conjunta de muscimol y pilocarpina en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.26M de pilocarpina (muspil) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.26M de pilocarpina (muspil) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de muspil en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, muspil: grupo de animales a los que se administró conjuntamente muscimol y pilocarpina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$ + diferencia significativa respecto al grupo simulado, $p \leq 0.05$.

9.EFECTOS DE LA ADMINISTRACION CONJUNTA DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS GABAERGICOS Y NORADRENERGICOS SOBRE LA EJECUCION DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Se ha evaluado el efecto de la infusión conjunta de agonistas y antagonistas gabaérgicos y noradrenérgicos en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia en caja de Skinner y sobre la actividad general según el protocolo descrito en el apartado III.6.4.

9.1.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y fentolamina

La figura IV.37.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.37.B el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado) y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente bicuculina y fentolamina (0.1mM , $0.05\mu\text{g}/\mu\text{l}$ bic+ $64\times 10^{-27}\text{M}$, $24\times 10^{-24}\mu\text{g}/\mu\text{l}$ fen) el primer día de prueba (bicfen). La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=12.604$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo bicfen muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.002$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,15}=2.141$, n.s.), o en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}=1.406$, n.s.) y de errores ($F_{2,15}=2.098$, n.s.) correspondientes al segundo día de ejecución.

La figura IV.37.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo bicfen correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que existen diferencias significativas entre los grupos correspondientes al primer día de prueba en actividad horizontal ($F_{2,14}=5.34$, $p\leq 0.01$), pero no existen diferencias significativas en actividad vertical ($F_{2,14}=0.891$, n.s.) o en cuentas estereotípicas ($F_{2,14}=1.498$, n.s.). La prueba a posteriori de Newman-Keuls indica que el grupo bicfen muestra valores significativamente superiores a los grupos controles en actividad horizontal ($p\leq 0.05$). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados el segundo día de prueba (actividad horizontal: $F_{2,14}=1.107$, n.s.; actividad vertical: $F_{2,14}=2.48$, n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,14}=0.177$, n.s.).

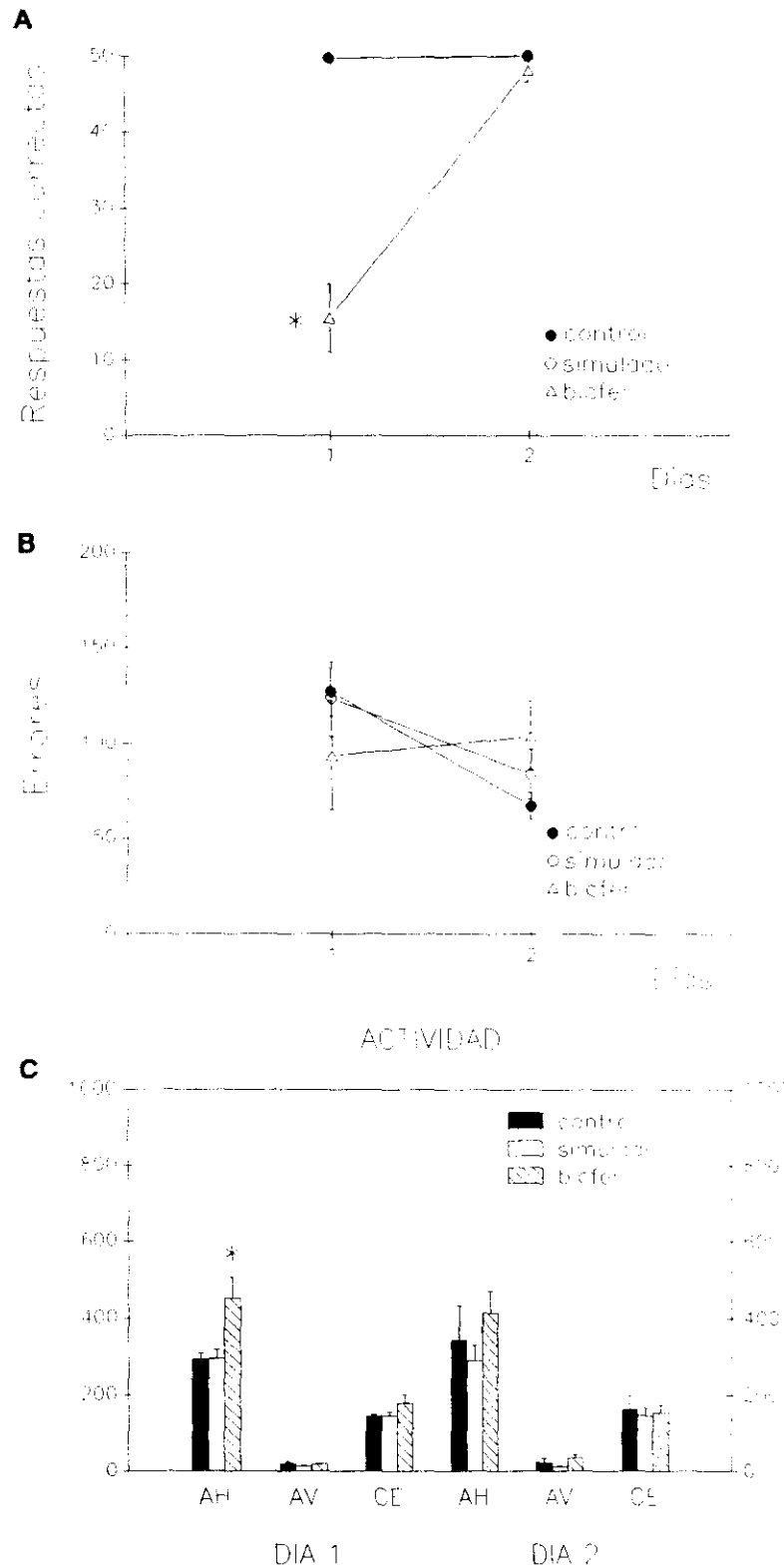


Figura IV.37: Efectos de la administración conjunta de bicuculina y fentolamina en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 64×10^{-27} M de fentolamina (bicfen) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 64×10^{-27} M de fentolamina (bicfen) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de bicfen en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, bicfen: grupo de animales a los que se administró conjuntamente bicuculina y fentolamina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

9.2.Efectos de la administración conjunta de bicuculina y propranolol

La figura IV.38.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.38.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado) y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente bicuculina y propranolol (0.1mM, 0.05µg/µl bic+ 0.06M, 19µg/µl pro) el primer día de prueba (bicpro). La prueba de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=12.648$, $p\leq 0.001$). La prueba a posteriori de Mann-Whitney indica que el grupo bicpro muestra un número de respuestas correctas significativamente inferior al resto de los grupos ($p\leq 0.002$) entre los que no se observaron diferencias. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,15}=0.653$, n.s.), o en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}=1.0$, n.s.) y de errores ($F_{2,15}=0.367$, n.s.) correspondientes al segundo día de ejecución.

La figura IV.38.C muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo bicpro correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $F_{2,14}=2.13$ n.s., $F_{2,14}=0.407$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,14}=2.871$ n.s., $F_{2,14}=0.887$ n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,14}=1.023$ n.s., $F_{2,14}=0.243$ n.s.).

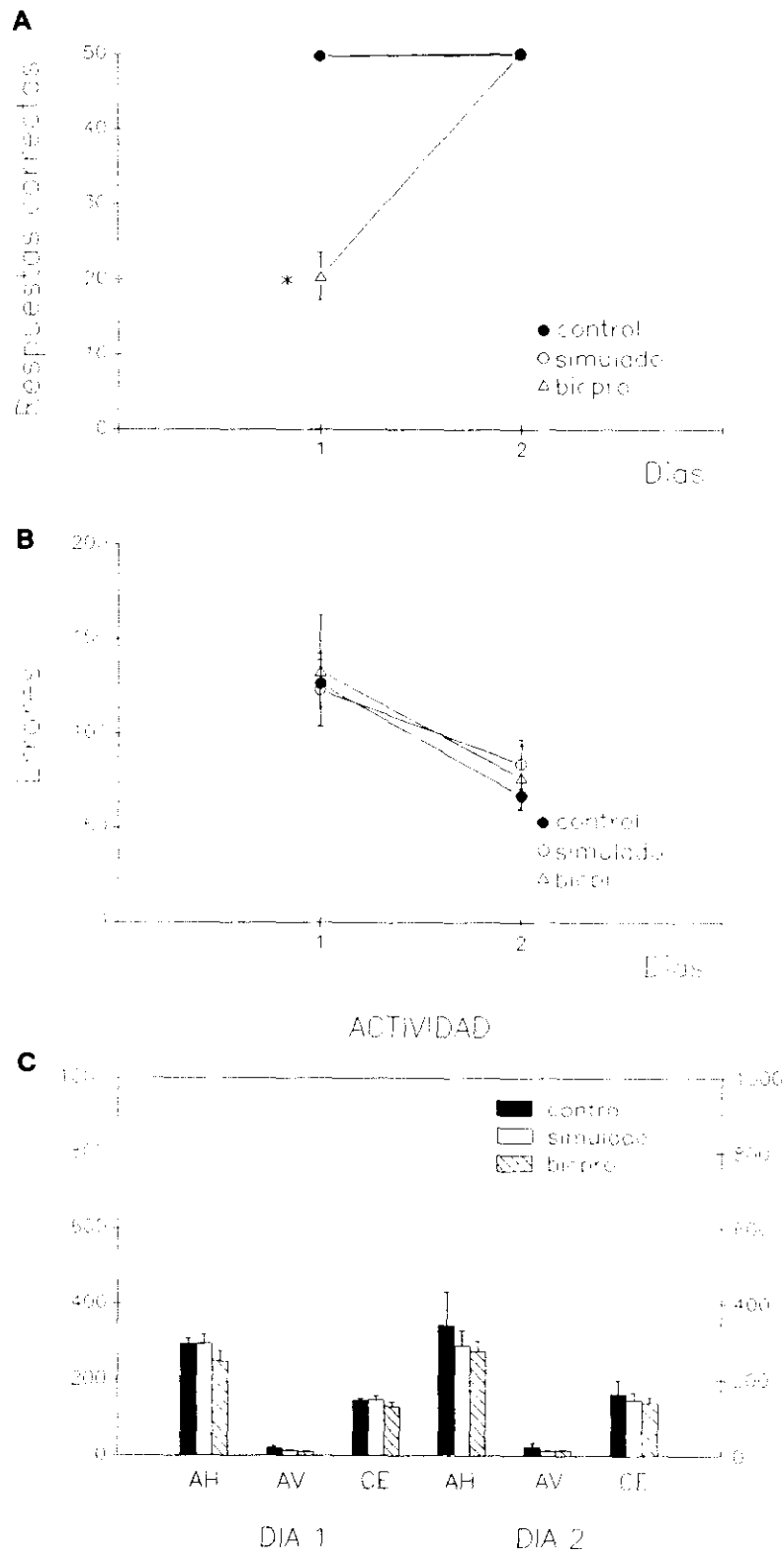


Figura IV.38: Efectos de la administración conjunta de bicuculina y propranolol en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.06M de propranolol (bicpro) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.1mM de bicuculina y 0.06M de propranolol (bicpro) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de bicpro en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, bicpro: grupo de animales a los que se administró conjuntamente bicuculina y propranolol en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

9.3.Efectos de la administración conjunta de muscimol y fentolamina

La figura IV.39.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.39.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado) y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente muscimol y fentolamina (0.05mM , $0.01\mu\text{g}/\mu\text{l}$ mus + $64 \times 10^{-27}\text{M}$, $24 \times 10^{-24}\mu\text{g}/\mu\text{l}$ fen) el primer día de prueba (musfen). La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=0.557$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,14}=737$, n.s.), o en el número de respuestas correctas ($F_{2,14}=0.906$, n.s.) y de errores ($F_{2,14}=0.541$, n.s.) correspondientes al segundo día de ejecución.

La figura IV.39.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo musfen, correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $F_{2,14}=1.786$ n.s., $F_{2,14}=0.456$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,14}=0.702$ n.s., $F_{2,14}=1.354$ n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,14}=0.228$ n.s., $F_{2,14}=0.264$ n.s.).

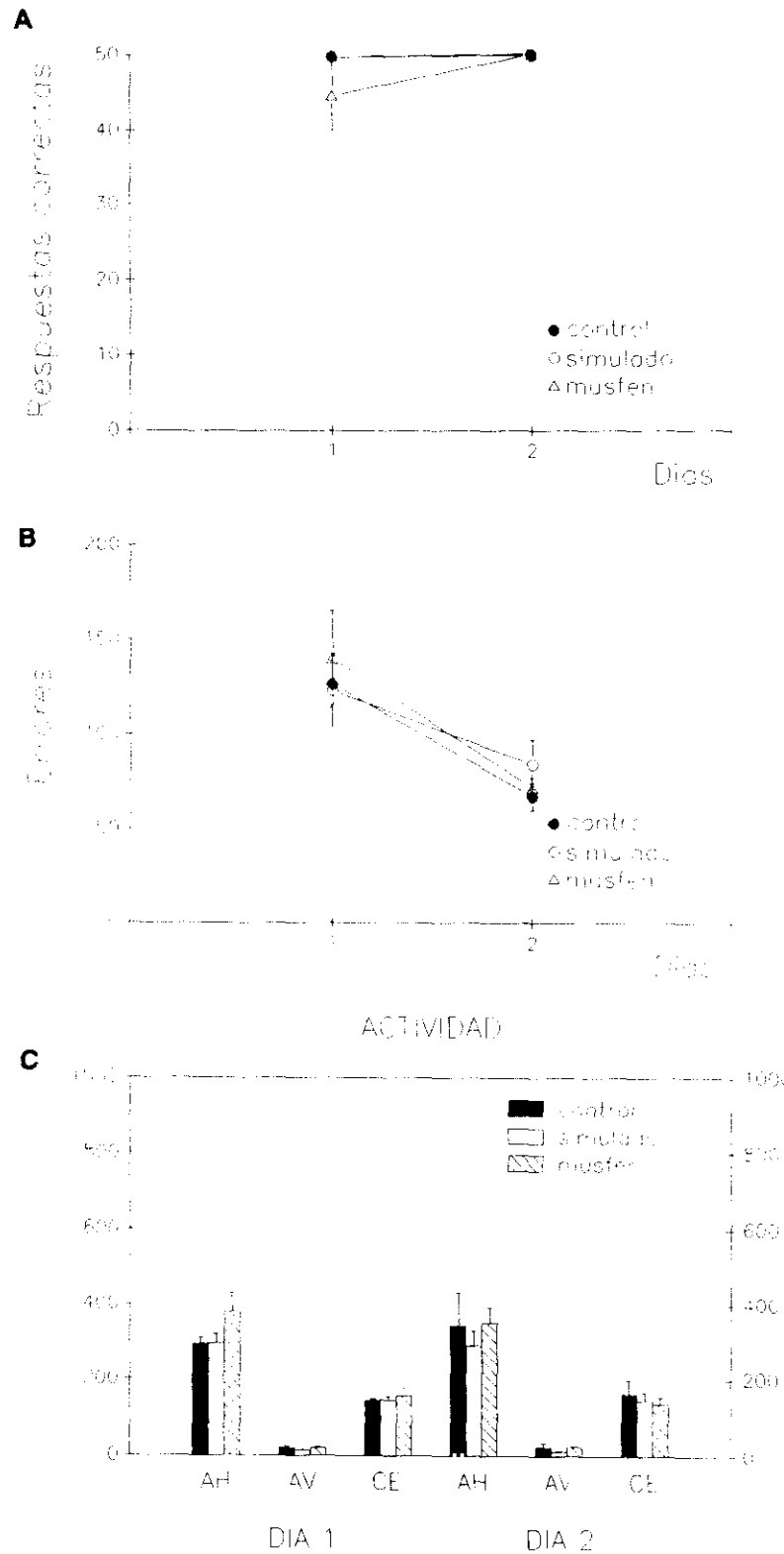


Figura IV.39: Efectos de la administración conjunta de muscimol y fentolamina en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estandar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 64×10^{-27} M de fentolamina (musfen) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estandar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 64×10^{-27} M de fentolamina (musfen) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estandar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de musfen en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, musfen: grupo de animales a los que se les administró conjuntamente muscimol y fentolamina en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

9.4. Efectos de la administración conjunta de muscimol y propranolol

La figura IV.40.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.40.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente muscimol y propranolol (0.05mM, 0.01 μ g/ μ l mus + 0.06M, 19 μ g/ μ l pro) el primer día de prueba (muspro). La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=4.282$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,15}= 1.999$, n.s.), o en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}= 1.0$, n.s.) y de errores ($F_{2,15}= 0.548$, n.s.) correspondientes al segundo día de ejecución.

La figura IV.40.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado, y del grupo muspro correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $F_{2,14}= 2.196$ n.s., $F_{2,14}= 0.536$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,14}= 2.298$ n.s., $F_{2,14}= 0.758$ n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,14}= 0.147$ n.s., $F_{2,14}= 0.665$ n.s.).

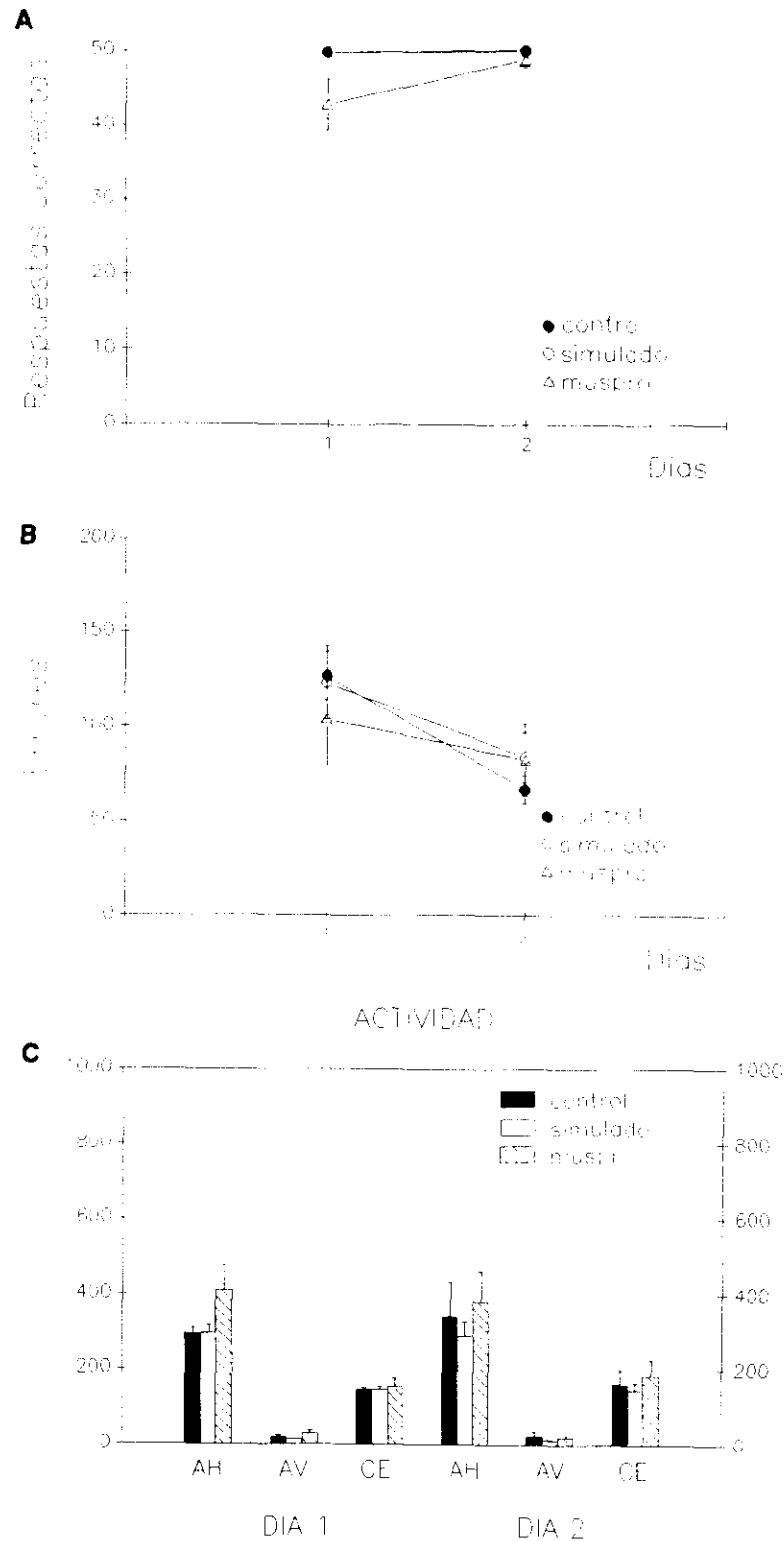


Figura IV.40: Efectos de la administración conjunta de muscimol y propranolol en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.06M de propranolol (muspro) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.05mM de muscimol y 0.06M de propranolol (muspro) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de muspro en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control, Simlado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, muspro: grupo de animales a los que se administró conjuntamente muscimol y propranolol en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

10.EFECTOS DE LA ADMINISTRACION CONJUNTA DE ANTAGONISTAS COLINERGICOS Y NORADRENERGICOS SOBRE LA EJECUCION DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Se ha evaluado el efecto de la infusión conjunta de antagonistas colinérgicos y noradrenérgicos en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia en caja de Skinner y sobre la actividad general según el protocolo descrito en el apartado III.6.4.

10.1.Efectos de la administración conjunta de escopolamina y propranolol

La figura IV.41.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.41.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente escopolamina y propranolol (0.18M, 64 μ g/ μ l esco+ 0.06M, 19 μ g/ μ l pro) el primer día de prueba (escopro). La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=2.772$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,14}= 0.274$, n.s.), o en el número de respuestas correctas ($F_{2,14}= 1.084$, n.s.) y de errores ($F_{2,14}= 2.695$, n.s.) correspondientes al segundo día de prueba.

La figura IV.41.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo escopro correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la taréa de alternancia. La prueba de Kruskal-Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $H= 0.293$ n.s, $H= 0.668$ n.s; actividad vertical: $H= 2.161$ n.s., $H= 1.156$ n.s.; cuentas estereotípicas: $H= 0.607$ n.s., $H= 0.165$ n.s.)

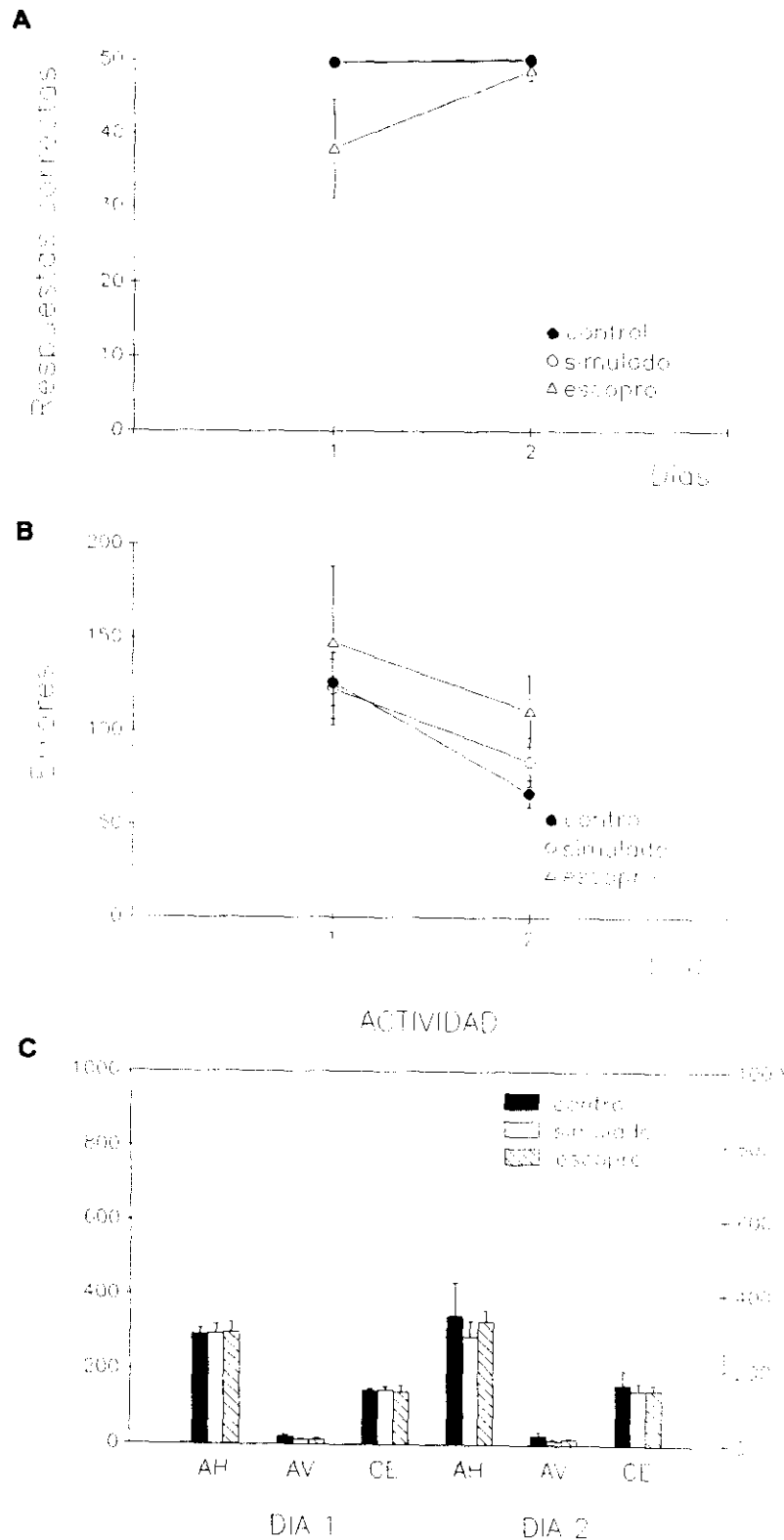


Figura IV.41: Efectos de la administración conjunta de escopolamina y propranolol en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estándar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.18M de escopolamina y 0.06M de propranolol (*escopro*) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estándar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 0.18M de escopolamina y 0.06M de propranolol (*escopro*) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estándar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de *escopro* en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control. Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, *escopro*: grupo de animales a los que se administró conjuntamente escopolamina y propranolol en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

11.EFECTOS DE LA ADMINISTRACION CONJUNTA DE ANTAGONISTAS COLINERGICOS Y DOPAMINERGICOS SOBRE LA EJECUCION DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Se ha evaluado el efecto de la infusión conjunta de antagonistas colinérgicos y dopaminérgicos en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia en caja de Skinner y sobre la actividad general según el protocolo descrito en el apartado III.6.4.

11.1.Efectos de la administración conjunta de mecamilamina y sulpiride

La figura IV.42.A. muestra el número de respuestas correctas y la figura IV.42.B. el número de errores correspondientes a dos días de ejecución en la tarea de alternancia de un grupo de animales intactos (control), un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró agua destilada el primer día de prueba (simulado), y un grupo de animales con cánulas en la corteza frontal medial a los que se administró conjuntamente mecamilamina y sulpiride (11mM, 2 μ g/ μ l meca + 0.11mM, 0.04 μ g/ μ l sul) el primer día de prueba (mecasul). La prueba de Kruskal–Wallis indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas correspondientes al primer día de ejecución ($H=1.656$, n.s.). El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en el número de errores correspondientes al primer día de ejecución ($F_{2,15}= 0.336$, n.s.), o en el número de respuestas correctas ($F_{2,15}= 1.0$, n.s.) y de errores ($F_{2,15}= 0.554$, n.s.) correspondientes al segundo día de ejecución.

La figura IV.42.C. muestra la actividad general de los animales del grupo control, del grupo simulado y del grupo mecasul, correspondiente a cada uno de los dos días de ejecución en la tarea de alternancia. El análisis de la varianza indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en los dos días de prueba (actividad horizontal: $F_{2,14}=0.652$ n.s., $F_{2,14}=0.348$ n.s.; actividad vertical: $F_{2,14}=0.913$ n.s., $F_{2,14}=0.879$ n.s.; cuentas estereotípicas: $F_{2,14}=3.562$ n.s., $F_{2,14}=0.366$ n.s.).

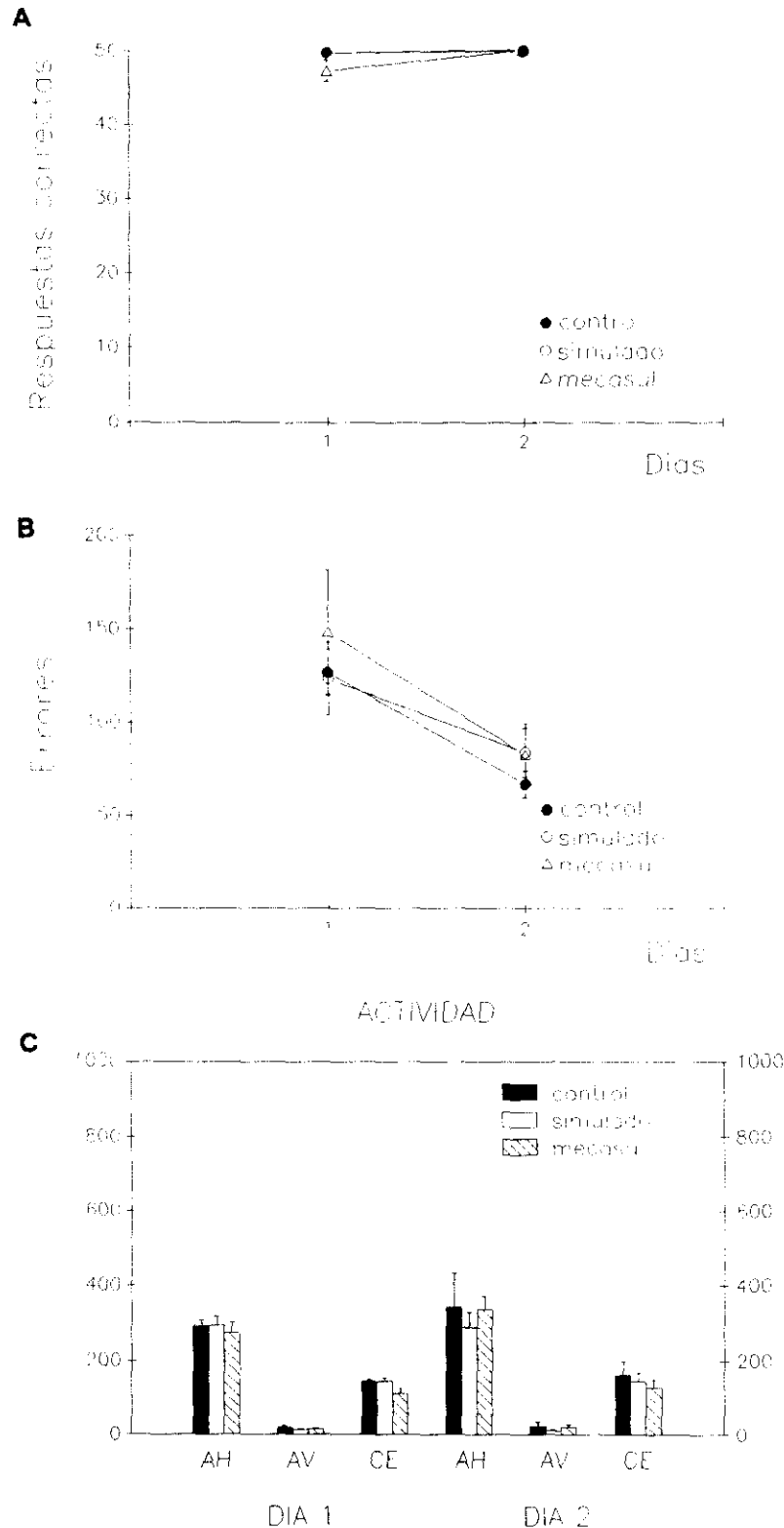


Figura IV.42: Efectos de la administración conjunta de mecamilamina y sulpiride en la corteza frontal medial sobre el aprendizaje de una tarea de alternancia y sobre la actividad general. A) Media \pm error estandar del número de respuestas correctas en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 11mM de mecamilamina y 0.11mM de sulpiride (mecasul) en la corteza frontal medial. B) Media \pm error estandar del número de errores en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de 11mM de mecamilamina y 0.11mM de sulpiride (mecasul) en la corteza frontal medial. C) Media \pm error estandar de los valores obtenidos en actividad horizontal (AH), actividad vertical (AV), y cuentas estereotípicas (CE) en presencia (día 1) y ausencia (día 2) de mecasul en la corteza frontal medial. Control: grupo de animales control. Simulado: grupo de animales a los que se administró agua bidestilada en la corteza frontal medial, mecasul: grupo de animales a los que se administró conjuntamente mecamilamina y sulpiride en la corteza frontal medial. * diferencia significativa respecto al resto de los grupos, $p \leq 0.05$.

V.DISCUSION

1.EFECTO DE LESIONES Y DE LA INACTIVACION REVERSIBLE DE LA CORTEZA FRONTAL MEDIAL O SULCAL DE LA RATA SOBRE EL APRENDIZAJE Y LA RETENCION DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA

Los primeros experimentos del presente trabajo se encaminaron a la obtención de una *tarea comportamental para cuyo aprendizaje fuese imprescindible la integridad funcional de la corteza prefrontal de la rata*. Se escogió una tarea de alternancia porque, como se ha mencionado anteriormente, se trata de un comportamiento de ejecución inmediata por parte de animales control, que además, resulta sensible a las lesiones de la corteza prefrontal (Skinner y Lindsley 1967, Divac y col. 1975, Nonneman y Corwin 1981, Eichenbaum 1983, Brito y Brito 1990). La tarea empleada en nuestro estudio es básicamente una adaptación a roedores de una tarea previamente utilizada para el estudio de la corteza prefrontal en gatos (Skinner y Lindsley 1967). En el diseño experimental, al contrario que en la mayoría de las pruebas de alternancia, se ha minimizado el componente espacial y no se ha introducido ningún tipo de retraso en la ejecución de la tarea, este último factor temporal posee mucha relevancia en la funcionalidad prefrontal y generalmente enmascara otro tipo de deterioros menos notorios (De Brabender, Kolb 1984). Se ha tratado por tanto de estudiar el papel de cada una de las dos áreas descritas funcionalmente de la corteza prefrontal de la rata sobre la memoria prospectiva y retrospectiva implícita a toda tarea de alternancia, disociándola de los componentes espacial y temporal clásicamente asociados a esta tarea en prácticamente todos los estudios realizados en roedores (Divac y col. 1975, Thomas y Brito 1980, Nonneman y Corwin 1981, Eichenbaum 1983, Brito y Brito 1990). Por ser la tarea utilizada una prueba automatizada, el animal no recibe ningún tipo de manipulación durante el tiempo que dura la prueba que pudiese interferir con la ejecución de la misma, registrándose todas las respuestas correctas, los errores y los tiempos de emisión de las mismas de forma continua. Por lo tanto, el primer objetivo de este trabajo ha sido el de validar la tarea de alternancia propuesta en cuanto a su capacidad para discriminar animales lesionados en cada una de las dos áreas funcionales principales de la corteza prefrontal de la rata, con el fin de posteriormente utilizar dicha tarea para el estudio de los diferentes sistemas de neurotransmisores de la corteza prefrontal en cuanto a su interacción y relevancia para la funcionalidad de esta zona del cerebro.

El presente estudio muestra que animales lesionados por aspiración bilateralmente en la corteza frontal medial o sulcal no presentan ninguna alteración en el aprendizaje de la secuencia operante básica de la tarea utilizada como es el presionar una palanca con el fin de obtener comida. Este hecho puede explicarse en base a una característica ampliamente descrita de las lesiones de la corteza prefrontal que consiste en que no interfieren en la habilidad para formar asociaciones básicas entre las respuestas emitidas y sus consecuencias siempre que el significado de los estímulos no cambie, mientras que la adquisición de discriminaciones complejas se deteriora permanentemente (Petrides 1985, Fuster 1989, Brito y Brito 1990, Winocur 1991). Los resultados del presente estudio muestran que los animales lesionados bilateralmente en la corteza frontal medial o sulcal presentan un claro deterioro en la posterior adquisición de la secuencia de alternancia de la tarea consistente en responder sobre una palanca y luego sobre

la otra palanca para obtener comida. Esto se puede observar en el número de respuestas o errores que los animales lesionados emiten y en el tiempo necesario para finalizar la prueba. Así, cuando el tiempo para realizar la tarea no está limitado, el deterioro de los animales lesionados *se manifiesta en el tiempo total necesario para completar la prueba* (i.e. muy superior al de los animales control), mientras que al limitar el tiempo total de ejecución de la tarea el deterioro mostrado por los animales lesionados se manifiesta de forma mucho mas notoria en el número de respuestas operantes emitidas.

Del mismo modo, la inactivación funcional de la corteza frontal medial o sulcal mediante la inyección bilateral de tetrodotoxina induce un claro deterioro en el aprendizaje de la tarea de alternancia. Así, los animales inyectados con tetrodotoxina reproducen los resultados obtenidos con lesiones por aspiración de la corteza frontal medial o sulcal al limitar el tiempo total de ejecución de la tarea de alternancia, mostrando un menor número de respuestas operantes emitidas.

Nuestros datos están de acuerdo con resultados previos (Skinner y Lindsley 1967, Campbell y Lynch 1969, Nonneman y Corwin 1983) que indican que las ablaciones prefrontales provocan un enlentecimiento en el ritmo de emisión de respuestas en tareas de condicionamiento operante a pesar del aumento en la actividad general que provocan y la potenciación que la privación produce sobre esta hiperactividad. Además, tanto los animales con lesión de la corteza frontal medial como los animales con lesión de la corteza sulcal muestran un deterioro en la adquisición de otras tareas como el laberinto radial o el laberinto acuático, que se manifiesta de nuevo en una mayor latencia de la prueba (Kolb y col. 1983). Estos deterioros observados tras lesiones prefrontales que se manifiestan en una mayor latencia en la emisión de respuestas se han atribuido a un déficit general de atención, que ha sido observado tanto a nivel comportamental como a nivel neurofisiológico. La base fisiológica propuesta para explicar este fenómeno observado en animales lesionados en la corteza prefrontal ha sido que esta zona ejerce un control inhibitorio tónico sobre áreas corticales sensoriales y es por tanto la desinhibición provocada por la lesión la que provocaría un aumento de la sensibilidad a estímulos inespecíficos y por tanto una mayor susceptibilidad a la distracción (Skinner y Lindsley 1967, Foreman 1983, Whishaw y Oddie 1989, Poucet 1990).

En cuanto a la capacidad de la tarea de alternancia utilizada en el presente estudio para disociar funcionalmente ambas áreas de la corteza prefrontal estudiadas, los resultados de la ablación prefrontal muestran que la tarea lo consigue parcialmente. Así, el grupo con lesión sulcal es el más lento en completar la tarea, probablemente debido a que *emite menos respuestas operantes* a pesar de mostrar un incremento en su actividad general. Por el contrario, el grupo con lesión medial parece deber su incremento en la latencia de la prueba a la emisión de un mayor número de errores (perseveración en la respuesta correcta previa). Al limitar el tiempo de ejecución de la tarea la disociación entre los dos grupos lesionados resulta menos evidente ya que en ambos existe una drástica disminución en la emisión de respuestas operantes respecto a los animales control, aunque es de nuevo el grupo con lesión sulcal el que

presenta el número más bajo de respuestas operantes emitidas a pesar de mostrar hiperactividad.

La administración de tetrodotoxina en la corteza frontal medial o sulcal induce una reducción en el número de respuestas emitidas en la ejecución de la tarea (con tiempo limitado) que se traduce en una drástica disminución de la proporción de respuestas correctas frente al total de respuestas registradas. Estos resultados están de acuerdo y apoyan los datos obtenidos con lesiones por aspiración y de nuevo es el grupo inyectado en la corteza sulcal el más afectado.

Por lo tanto, en el presente estudio tanto la ablación de la corteza frontal medial como de la corteza frontal sulcal causa un deterioro en la ejecución de la tarea. Los deterioros descritos en la bibliografía sobre la ejecución de tareas de alternancia señalan a la corteza prefrontal medial como área funcional principalmente implicada en este tipo de tarea (Divac y col 1975, Nonneman y Corwin 1981, Labbe y col 1983). Esto puede deberse a varios factores. Como ya se ha mencionado anteriormente la mayoría de los estudios de alternancia se han venido realizando en tareas eminentemente espaciales (Divac y col. 1975, Nonneman y Corwin 1981, Labbe y col 1983, Asin y Fibiger 1984, Ramirez y Stein 1984). Existe gran número de evidencias de que la corteza frontal medial forma parte de un sistema implicado en la orientación espacial del animal (Sutherland y col 1982, Kesner 1989, Batuev y col 1990, Poucet 1990), mientras que la corteza sulcal no estaría implicada en este sistema de orientación espacial y los deterioros encontrados en tareas espaciales han sido atribuidos a otro tipo de deficiencias (Eichenbaum y col 1983, Kolb y col 1983) relacionadas con la dificultad en la iniciación de estrategias apropiadas para resolver las tareas cognitivas, a lo que puede contribuir sus alteraciones en discriminación e hiperactividad (Eichenbaum y col 1983, Kolb y col 1983, Nonneman y Corwin 1983). En el presente estudio podrían haber sido estos efectos no restringidos a la ejecución en la tarea de alternancia (i.e. mayor susceptibilidad a la distracción, dificultad para iniciar estrategias adecuadas, hiperactividad) los responsables de la ejecución deteriorada en la tarea de alternancia de los animales con ablación de la corteza sulcal. Así, diversas pautas conductuales observadas específicamente en los animales con ablación de la corteza sulcal lo indican (i.e. dejarse la comida en el comedero). Mientras que en el caso de los animales con ablación de la corteza frontal medial, además de estos deterioros inespecíficos (i.e. deterioro en atención) que provocan un enlentecimiento en el ritmo de emisión de respuestas operantes, podría existir un déficit específico en la memoria de trabajo que tiene como consecuencia el registro de un mayor número de errores en la ejecución de la tarea con tiempo ilimitado. Esto estaría de acuerdo con la idea propuesta de que la corteza frontal medial desempeña un papel esencial en la formación y el desarrollo de la memoria de trabajo (Kolb 1984, Kesner 1989, Batuev y col. 1990, Poucet 1990, Poucet y col. 1990).

En cuanto al efecto del entrenamiento sobre los deterioros observados en el aprendizaje de la tarea de alternancia los resultados del presente trabajo muestran que con ambos tipos de lesiones por aspiración (mediales o sulcales) los déficits inducidos tienden a disminuir con el entrenamiento, siempre que el factor tiempo no esté limitado. Sin embargo, al

limitar el tiempo total de ejecución de la tarea no se observa ninguna recuperación con la exposición repetida a la misma a lo largo de los días. Está descrito en la bibliografía la reversión con la experiencia de los deterioros inducidos por lesiones de la corteza prefrontal en tareas de alternancia (Thomas y Brito 1980, Brito y Brito 1990) y en otras tareas cognitivas como son el aprendizaje en el laberinto radial y el laberinto acuático (Sutherland y col. 1982, Kolb y col. 1983), quizá como se ha sugerido mediante la utilización de otro tipo de estrategias diferentes a las empleadas normalmente por animales no lesionados. Incluso se ha sugerido que los animales con lesiones prefrontales no muestran deterioros en la adquisición de tareas sin retraso mientras que el tiempo no sea un factor limitante, sino que simplemente son más lentos en su aprendizaje (Fuster 1989).

En relación con la retención de la tarea de alternancia, los resultados del presente estudio muestran que solo los animales lesionados bilateralmente en la corteza sulcal presentan un claro deterioro. Los animales con lesión en la corteza frontal sulcal son más lentos en la readquisición de la tarea de alternancia debido a la emisión de un mayor número de errores, quizás como consecuencia de su hiperactividad. Sin embargo, el deterioro inducido tras lesiones de la corteza sulcal es menor en la retención de la tarea que en la adquisición de la misma y se recupera más rápidamente con el entrenamiento.

La administración de tetrodotoxina en cualquiera de las zonas funcionales de la corteza prefrontal no induce efectos significativos sobre la retención de la tarea. Sin embargo, de acuerdo con los resultados obtenidos con lesiones por aspiración donde se observaban efectos tras lesiones sulcales sobre la retención de la tarea, se observa en el grupo inyectado con tetrodotoxina (TTX sulcal) un efecto rebote el último día de prueba ya que presenta un número de respuestas operantes emitidas (errores) superior al resto de los grupos el último día de prueba al estudiar de nuevo la reversibilidad de los efectos de la tetrodotoxina. Este dato indica que la ablación funcional de la corteza sulcal realmente induce un efecto sobre la retención de la tarea de alternancia. En la prueba más ampliamente utilizada para el estudio de la memoria de trabajo en roedores como es el laberinto radial, los animales lesionados tanto en la corteza frontal medial como en la corteza sulcal son lentos en la readquisición de la tarea (Kolb y col. 1983). Sin embargo, existen discrepancias en la bibliografía sobre la existencia o no de deterioro en la retención de tareas cognitivas tras lesiones prefrontales, así como del área implicada en dicho deterioro (Becker y col. 1980, Poucet 1990). En general, en lo que si coinciden prácticamente todos los estudios es en que las lesiones prefrontales mediales producen deterioros principalmente en el aprendizaje y no en la retención de las tareas comportamentales (Nonneman y Corwin 1981, Sutherland y col. 1982, Kolb y col. 1983, Poucet 1990, Bermudez-Rattoni y col. 1991), los resultados del presente estudio están de acuerdo con estos datos. La corteza prefrontal medial estaría implicada fundamentalmente en el aprendizaje de tareas en las que no existe un factor temporal implicado, mientras que cuando se introduce un retraso en la ejecución de la tarea se observaría un deterioro tras lesiones de la corteza frontal tanto en el aprendizaje como en la retención (Thomas y Brito 1980, Brito y col. 1982). Por otra parte, la ablación funcional de la corteza sulcal induce deterioros en la retención de tareas cognitivas sin retraso, por lo que se ha sugerido que es esencial para el almacenamiento de la memoria a largo

plazo (Sutherland y col 1982, Bermudez-Rattoni y col. 1991). De este modo, la corteza prefrontal resulta particularmente importante en la estructuración del comportamiento en estrategias adecuadas para la consecución de un fin, que en el caso de las lesiones puede resolverse mediante otro tipo de estrategias menos adaptativas siempre y cuando el tiempo no sea en ningún sentido un factor limitante.

En cuanto a la actividad motora general de los animales los resultados del presente estudio indican un incremento en la actividad general de los animales lesionados por aspiración en la corteza sulcal. Este efecto ha sido ampliamente descrito (Kolb 1984, Fuster 1989), y se ha propuesto la existencia de dos sistemas prosencefálicos parcialmente solapados que al estar afectados por lesiones de la corteza prefrontal producirían los cambios observados en la actividad general. Uno de estos sistemas regularía la actividad del animal en base a cambios en el balance homeostático interno del animal, mientras que el otro lo haría en función de cambios o estímulos externos. Podría ser que la corteza prefrontal en su totalidad y principalmente la corteza frontal medial actuaría inhibiendo la actividad motora a través de una ruta vía pedúnculo inferior del tálamo-hipocampo, mientras que la corteza ventral de la rata suprimiría además la actividad del animal a través de una ruta cortico-hipotalámica vía tracto prosencefálico medial (Lynch 1970, Kolb 1984). La corteza sulcal forma parte de los sistemas cerebrales implicados en la producción de respuestas fisiológicas y comportamentales a cambios en el balance homeostático interno (p.e. temperatura, ritmo cardíaco) y junto con la corteza frontal medial forma parte del sistema que normalmente amortigua la facilitación reticular de las respuestas motoras y los cambios en activación no específica (Lynch 1970). Se han descrito incrementos en la actividad motora tras lesiones en la corteza frontal medial, aunque estos son siempre de menor magnitud a los observados tras lesiones en la corteza sulcal y sensibles preferentemente a factores ambientales (Lynch 1970, Kolb 1984). Por otra parte, se ha observado que las lesiones sulcales en roedores desorganizan el ritmo circadiano de forma que inducen un incremento de la actividad general durante la parte iluminada del mismo, efecto que se ve potenciado por la privación (Kolb 1984). La privación de comida aumenta la actividad tanto a través del sistema cortico-hipotalámico como a través del sistema cortico-hipocampal (Lynch 1970). En nuestro estudio todas las pruebas se realizaron durante la parte iluminada del ciclo en la que los animales muestran una actividad general más baja, lo que junto con los demás factores mencionados podría haber contribuido a la hiperactividad observada en los animales con lesiones en la corteza sulcal.

Los resultados obtenidos en animales inyectados con tetrodotoxina coinciden con los de lesiones por aspiración en el sentido de que los animales inyectados en la corteza prefrontal sulcal mostraron hiperactividad. El incremento en actividad se hace extensiva a ambos grupos inyectados en la corteza sulcal ya sea con tetrodotoxina o con vehículo, por lo que al parecer esta función es sensible a la simple manipulación del área que es suficiente para inducir efectos sobre la actividad. La inducción de efectos conductuales tras infusión tan solo del vehículo ha sido previamente observado en otras áreas del cerebro (Napier 1992). El efecto diferencial de aumento de la actividad motora observado en los animales con lesiones por

aspiración o inactivación reversible de la corteza prefrontal sulcal coincide con resultados previos descritos en la bibliografía (Lynch 1970, Nonneman y Corwin 1981, Kolb 1984).

A la vista de los resultados obtenidos en la ejecución de la tarea de alternancia tras lesiones por aspiración o inactivación reversible de la corteza prefrontal medial o sulcal, resulta evidente la mayor especificidad de la tarea empleada para medir los deterioros inducidos por la lesión de la corteza prefrontal medial, ya que dichas lesiones afectaron de forma específica la ejecución de la tarea (i.e. número de errores). Mientras que, las lesiones de la corteza prefrontal sulcal tuvieron efectos más generales, no restringidos a la ejecución de la tarea de alternancia. Por lo tanto, el subsiguiente estudio funcional de la neurotransmisión a través de la tarea conductual empleada se llevo a cabo en el area prefrontal medial.

2. EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS GABAERGICOS EN LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL SOBRE EL APRENDIZAJE DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Una vez encontrada una tarea que nos permitía evaluar las disfunciones funcionales de la corteza prefrontal de la rata y en particular de la corteza frontal medial, nuestro objetivo se orientó al estudio de diferentes sistemas de neurotransmisión de la corteza prefrontal medial con especial interés en la implicación de la neuromodulación gabaérgica. En el presente trabajo se han administrado los agonistas y antagonistas de los distintos sistemas de neurotransmisión directamente en la corteza prefrontal medial con el objeto de estudiar el papel de los distintos sistemas neurotransmisores en dicha área sobre el aprendizaje de la tarea de alternancia descrita y sobre la actividad motora general.

En el presente estudio, tanto la administración de un antagonista (bicuculina) como de un agonista (muscimol) del receptor gaba_A en la corteza prefrontal medial, provocó deterioros en la ejecución de la tarea de alternancia, que se manifiestan en un enlentecimiento general del ritmo de emisión de respuestas operantes; la administración conjunta del agonista y antagonista revierte los deterioros observados en la ejecución de la tarea tras la administración única de cada uno de los compuestos. La administración del agonista gaba_A indujo una disminución generalizada del número de respuestas operantes emitidas. Es importante considerar que los agonistas del receptor gaba_A son utilizados como agentes para inducir la ablacion reversible de un área cerebral objeto de estudio (Krupa y col. 1993), dado que al aumentar la conductancia de cloro de las células estas se hiperpolarizan impidiendo la generación de potenciales de acción (Nicoll y col. 1990). Los resultados sugieren que el aumento de la inhibición gabaérgica en la corteza prefrontal medial provoca un enlentecimiento general en la ejecución que se debería a la inactivación general del área lo que está de acuerdo con los resultados obtenidos con

tetrodotoxina, en los que también se observa una disminución en el número de respuestas operantes emitidas.

Por otra parte, el bloqueo del receptor gaba_A induce una drástica disminución del número de respuestas correctas mientras que el número de errores no se ve afectado, además de inducir hiperactividad. La inducción de hiperactividad por parte del antagonista del receptor gaba_A se hace extensiva al grupo al que se administró conjuntamente agonista y antagonista. Se ha descrito que la administración de antagonistas para el receptor gaba_A produce una desinhibición general del área que induce la sincronización de la población celular afectada (Connors 1984). Así, se ha propuesto que el comportamiento normal se produce durante estados de baja sincronización, mientras procesos patológicos del comportamiento (i.e. epilepsia) implicarían estados de elevada sincronización cortical (Singer 1993). Por lo tanto, este estado de sincronización cortical producido al bloquear los receptores gaba_A impediría el funcionamiento adecuado de la corteza prefrontal medial y como consecuencia la ejecución normal en la tarea de alternancia. Por otra parte, los grupos inyectados el primer día de prueba con el agonista y/o antagonista gaba_A no difieren del grupo control en su ejecución de la tarea de alternancia el segundo día de prueba (en ausencia de droga), lo que indica que la manipulación del sistema gabaérgico de la corteza prefrontal medial está implicado en la ejecución pero no en el aprendizaje de la tarea de alternancia. Previamente en la literatura se ha utilizado la inactivación reversible para el estudio de la implicación de un área cerebral determinada en el aprendizaje o simplemente en la ejecución de una tarea conductual (Krupa y col. 1993).

El efecto observado sobre la actividad motora general consistió en un claro aumento en el caso del antagonista gabaérgico mientras que en el caso del agonista no se observó efecto alguno. *Además el efecto del antagonista sobre la actividad general resulta más persistente que el efecto inducido sobre la ejecución de la tarea de alternancia* dado que la actividad general sigue aumentada en ausencia del antagonista (día 2) mientras que el número de respuestas correctas regresa el día 2 a los niveles de los animales control. Los resultados están por lo tanto de acuerdo con el hecho de que el antagonista hubiese inducido una desinhibición generalizada de la corteza prefrontal medial que al aumentar la tasa espontánea de disparo de las células del área (Connors 1984) daría lugar a una mayor activación de las áreas a las que proyecta. Entre dichas áreas se encuentra el sistema nigroestriatal (Takagishi y Chiba 1991), del cual es bien sabido que controla la actividad general del animal (LeMoal y col 1976, Carter y Pycock 1980, Iversen 1984). El hecho de que el agonista no produzca el efecto contrario al antagonista sobre la actividad general, puede ser debido a la dosis empleada o a que la inhibición generalizada de la corteza prefrontal no da lugar a la inhibición de las áreas de proyección encargadas de la actividad general. En cuanto a la primera interpretación, existe la posibilidad de que sea necesaria una mayor dosis de agonista para inducir una inhibición suficiente de la corteza prefrontal medial que conlleve una consiguiente inhibición de la actividad general. Así, aun cuando la dosis utilizada (0.05mM de muscimol) es suficiente para inducir un descenso claro en el número de respuestas operantes en la tarea de alternancia (tanto en el número de errores como de respuestas correctas), esta dosis podría no ser suficiente para inducir hipomotilidad generalizada. Alternativamente, considerando la segunda interpretación es posible que la

inhibición de la corteza prefrontal no produzca una inhibición tónica de las áreas a las que proyecta que se encargan del control de la actividad general. En este sentido es importante señalar que las proyecciones de la corteza prefrontal son excitatorias (Lemann y Saper 1985) y por lo tanto la ausencia de salida cortical podría no producir una inhibición de las zonas de proyección, sino simplemente una ausencia de excitación. Así, dado que la corteza prefrontal no afectaría directamente los niveles de actividad general del animal sino que otras estructuras subcorticales a las que proyecta (Takagishi y Chiba 1991) se encargan de dichos efectos, es lógico el resultado obtenido de que la inhibición de la corteza prefrontal, que produce una ausencia de salida excitatoria y no una inhibición de las áreas a las que proyecta, no produzca directamente la inhibición de la actividad general.

3.EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS EN LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL SOBRE EL APRENDIZAJE DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Existen claras evidencias de que la inervación dopaminérgica central contribuye al sustrato neural de la atención, el refuerzo y sobre todo al de la función motora (LeMoal y col 1976, Iversen 1984). Sin embargo, viene siendo extremadamente difícil ver su función en procesos cognitivos, precisamente por la importante implicación de la dopamina en la función motora (Beninger 1983, Beninger 1989). No obstante, existe amplia evidencia experimental que indica que la desorganización de la neurotransmisión dopaminérgica puede deteriorar el aprendizaje y la memoria. Tanto la administración sistémica de antagonistas dopaminérgicos como la depleción dopaminérgica mediante toxinas modifica la ejecución de diferentes tareas conductuales (Brozoski y col. 1979, Levin 1988). Se ha observado que la depleción de dopamina en la corteza prefrontal induce un deterioro en la ejecución de una serie de tareas cognitivas en ocasiones similar al observado tras la ablación quirúrgica del área (Brozowski y col 1979, Bubser y Schmidt 1990, Ravard y col 1990). Así, efectos similares a nivel comportamental a los observados tras lesiones prefrontales se obtienen tras la lesión de las neuronas del grupo celular A10 del área ventral tegmental (Simon y col. 1980) o tras la administración sistémica de antagonistas dopaminérgicos (Levin 1988). Así mismo, la recuperación funcional observada en la edad adulta en animales lesionados en la corteza prefrontal durante periodos tempranos del desarrollo, se correlaciona con un mayor desarrollo de la inervación dopaminérgica en la corteza prefrontal no dañada por la lesión (DeBrabander y col. 1992).

En el presente estudio tanto la manipulación funcional (administración del agonista o el antagonista) de los receptores D1 y como de los receptores D2 para dopamina en la corteza frontal medial, indujo deterioros en la tarea de alternancia, mientras que la administración

conjunta de agonista y antagonista para cada receptor (D1 y D2) revierte los deterioros en la ejecución de la tarea de alternancia observados tras la administración única de cada uno de los compuestos. En el caso del receptor D1 su bloqueo por SCH23390 indujo un deterioro que consistió en un descenso en el número de respuestas correctas, mientras que su activación por SKF38393 además del descenso en el número de respuestas correctas indujo una incapacidad para reducir el número de errores emitidos el segundo día de prueba (en ausencia del agonista). Así, mientras los animales control o los inyectados el día 1 con el antagonista para el receptor D1 dopaminérgico reducen el número de errores el segundo día de prueba (en ausencia de droga), los animales inyectados el día 1 con el agonista muestran el segundo día (en ausencia de agonista) de prueba un número de errores característico de animales expuestos por primera vez a la tarea de alternancia. Dicho efecto observado sobre la ejecución de la tarea el segundo día similar al de animales control expuestos por primera vez a la prueba es el característicamente observado en animales en los que la ablación funcional del área produce efectos sobre el aprendizaje, en contraste con los efectos observados sólo sobre la ejecución. Así, los animales inyectados con el agonista D1 no habrían sido capaces de aprender la tarea de alternancia en presencia de la droga, y por lo tanto en ausencia de la misma sus niveles de ejecución son los típicos de animales expuestos por primera vez a la tarea. Sin embargo, el agonista D1 indujo un claro efecto sobre la actividad motora general en ausencia de la droga (día 2). Se ha descrito que los receptores D1 están poco implicados en la actividad locomotora general, y que afectan de forma más importante los niveles de actividad estereotipada (Murray y Waddington 1989). Recientemente se ha observado un efecto bifásico de los agonistas del receptor D1 dopaminérgico sobre varios parámetros que miden la actividad del animal (no sólo sobre la actividad estereotípica) consistente en una depresión inicial de la misma seguida de una hiperactividad a largo plazo (Meyer y Shults 1993, Tirelli y Terry 1993). En nuestro estudio no se observa dicha hipomotilidad inicial, pero es posible observar el efecto rebote consistente en una posterior hiperactividad. Así, es posible que dicha hiperactividad pudiese haber afectado el número de respuestas emitidas en la tarea de alternancia el segundo día de prueba, al igual que se ha observado en otros estudios (Sakurai y Sugimoto 1985).

En el caso del receptor D2 para dopamina su bloqueo (sulpiride) indujo un claro enlentecimiento en el ritmo de emisión de respuestas operantes (respuestas correctas y errores), mientras que su activación (quinpirole) mostró un efecto consistente en una reducción en el número de respuestas correctas, además de inducir hipoactividad, efecto que se hizo extensivo al grupo al que se administró conjuntamente el agonista y el antagonista. Se ha observado que la activación de los receptores D2 para dopamina tiene potentes efectos locomotores, además de disminuir la tasa de respuesta en pruebas de condicionamiento operante. Bajas dosis de agonistas D2 suprimen la actividad locomotora (Chrobak y Napier 1992, Ferrari y Giuliani 1993). Al igual que ocurría con el agonista para el receptor D1, se observó que tanto la administración del antagonista como del agonista para el receptor D2 produjo un efecto claro sobre el aprendizaje de la tarea de alternancia dado que en ausencia del antagonista y del agonista del receptor D2 (día 2), los animales previamente inyectados (día 1) mostraron un número de errores similar al de animales control expuestos por primera vez a la tarea. Además, en este caso es

importante señalar que en ausencia de los fármacos (día 2) no se produjo un efecto de aumento en la actividad general.

Por lo tanto, los resultados obtenidos indican que la manipulación de los receptores D2 produciría efectos sobre el aprendizaje de la tarea de alternancia, mientras que posiblemente el receptor D1 parece estar más implicado en la ejecución durante la fase de aprendizaje. Estudios previos utilizando manipulaciones experimentales más generalizadas del sistema dopaminérgico han mostrado que lesiones de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas llevan asociadas una anulación general del comportamiento (Iversen 1984). Así, lesiones del sistema dopaminérgico nigroestriatal inducen una pobreza de movimiento que resulta en una dificultad en la iniciación de movimientos voluntarios así como deterioros en la integración sensorimotora, mientras que lesiones del sistema dopaminérgico mesocortical llevan asociadas un deterioro en la estructuración seriada del comportamiento y ejecución deteriorada debida a mayor número de errores de perseveración (Iversen 1984, Stamm y col. 1989). Por otra parte, la administración de agonistas o antagonistas dopaminérgicos desorganizan el comportamiento apetitivo procuratorio y consumatorio incluyendo la tasa de respuestas a refuerzos apetitivos o la ejecución de tareas de condicionamiento operante (Wise 1978, Iversen 1984, Hoffman y Beninger 1989). Estos datos apoyan los resultados observados en nuestro estudio, donde las manipulaciones del sistema dopaminérgico inducen un enlentecimiento en el ritmo de emisión de respuestas operantes. Los resultados de este trabajo están de acuerdo con trabajos donde se ha observado (Ravard y col. 1990) que la depleción dopaminérgica de la corteza frontal medial incrementa la tendencia a la perseveración, induciendo un mayor número de errores, posiblemente debido a un deterioro en la atención, lo que provoca un enlentecimiento en el aprendizaje de varias tareas conductuales que mejora con la experiencia (Bubser y Schmidt 1990). En estudios más recientes se ha observado que el bloqueo de los receptores D1 en la corteza prefrontal dorsolateral induce errores e incrementa la latencia de respuesta en una prueba en la que está principalmente implicada la memoria de trabajo al tiempo que la función motora o sensorial no se ve alterada, por lo que se ha propuesto un papel importante de estos receptores en las funciones nemmónicas prefrontales (Sawaguchi y Goldman-Rakic 1991). El presente trabajo está de acuerdo con estos importantes resultados en el sentido de que el antagonista del receptor D1 produce un descenso en el número de respuestas correctas, sin afectar significativamente el número de errores o la actividad general. Del mismo modo, la administración de agonistas D1 o D2 induce un incremento en la latencia de respuesta de los animales (Chrobak y Napier 1992). Mientras que, al igual que ocurre en nuestro estudio con administración intracraneal, la administración sistémica de un agonista D1 conjuntamente con un antagonista D1 (Meller y col. 1985) bloquea los déficits inducidos por la administración única del antagonista. Por el contrario, la administración de un antagonista D1 potencia los deterioros inducidos por la administración única de un antagonista para el receptor D2 (Meller y col. 1985). En general, en las diferentes tareas utilizadas en las que se requiere el aprendizaje de un comportamiento en el que la corteza prefrontal esté implicada se ha observado la importancia fundamental de los receptores dopaminérgicos en dichos comportamientos (Sawaguchi y col 1986, Sawaguchi y Goldman-Rakic 1991). El presente estudio señala además una posible diferencia funcional entre ambos receptores para dopamina, una eminentemente nemmónica

para los receptores D2, consistente en la transferencia de lo aprendido, y otra de ejecución para los receptores D1 durante el aprendizaje, cuya manipulación induce un claro deterioro sobre la ejecución de la tarea de alternancia pero no impide la transferencia de las adquisiciones conductuales y la retención de las adquisiciones conductuales resultantes del primer día de exposición a la tarea, ya que la ejecución el segundo día de prueba (en ausencia de droga) no difiere de la de los animales control. Al lesionar la innervación dopaminérgica de la corteza prefrontal o inyectar sistémicamente antagonistas dopaminérgicos se observa un incremento en la actividad y menor ansiedad en los animales (Carter y Pycock 1980, Klockgether y col. 1988, Stamm y col. 1989, Bubser y Schmidt 1990), mientras que los agonistas dopaminérgicos tienen el efecto contrario, lo que podría explicarse como una función inhibitoria de la innervación dopaminérgica de la corteza prefrontal sobre estructuras subcorticales (Carter y Pycock 1980). En este sentido, es posible que la activación dopaminérgica prefrontal conlleve una inhibición tónica de este área cortical al igual que ocurre al administrar agonistas gabaérgicos, y que por ello se observe para ambos agonistas dopaminérgicos (significativo en el caso del receptor D2 para dopamina) un efecto de disminución de la actividad locomotora.

4.EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS COLINERGICOS EN LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL SOBRE EL APRENDIZAJE DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

La innervación colinérgica cortical contribuye a varias funciones importantes como son el nivel de activación, el aprendizaje y la memoria (Phillis 1968, Davis y col. 1978, Aou y col. 1983). La manipulación de la función colinérgica tanto vía receptores muscarínicos como nicotínicos desorganiza la ejecución de un gran número de tareas comportamentales (Beatty y Bierley 1985, Decker y McGaugh 1991, Rupniak y col. 1991). El núcleo basal magnocelular es el origen de la innervación colinérgica a la corteza y a su vez la corteza prefrontal envía eferencias excitatorias recíprocas (Lemann y Saper 1985). Lesiones del núcleo basal magnocelular inducen deterioros en tareas conductuales similares a los inducidos tras lesiones de la corteza prefrontal, además de un aumento en la actividad motora general y alteraciones en la ingesta (Salamone y col. 1984, Dubois y col. 1985, Levin y col. 1992) y estos deterioros observados tras lesiones del núcleo basal magnocelular son atenuados por agentes colinérgicos (Tilson y col 1988).

En el presente estudio la manipulación funcional tanto de los receptores muscarínicos como de los receptores nicotínicos para acetilcolina indujo un deterioro en la ejecución de la tarea de alternancia. El bloqueo de los receptores muscarínicos por administración de escopolamina produjo un efecto muy significativo en cuanto al deterioro observado, que se manifestó como un enlentecimiento en la emisión de respuestas operantes (respuestas correctas

y errores) a pesar de inducir hiperactividad motora, mientras que la activación de los mismos receptores por administración de pilocarpina indujo un deterioro mucho más ligero que su bloqueo, consistente en una ligera reducción en el número de respuestas correctas. Sin embargo, la activación de los receptores muscarínicos para acetilcolina indujo un deterioro específico en el aprendizaje de la tarea de alternancia que se refleja por el elevado número de errores emitidos durante la ejecución de la tarea el segundo día de prueba (en ausencia de la droga), similar al observado en animales control expuestos por primera vez a la tarea de alternancia, lo que indica que en presencia de la droga no se produjo aprendizaje. Los antagonistas muscarínicos desorganizan la ejecución en varias tareas como el laberinto acuático (Whishaw y col 1985) y el laberinto radial (Beatty y Bierley 1985), al afectar específicamente la memoria de trabajo y no la memoria de referencia (Beatty y Bierley 1985). Así, al lesionar la inervación colinérgica a la corteza frontal medial (McGurk y col 1991) seccionando el fascículo colinérgico medial, se produce una desorganización en la ejecución del laberinto radial que se recupera con el entrenamiento; la ejecución de la tarea no se ve afectada por dicha manipulación si se inyectan agonistas muscarínicos; una vez recuperada la ejecución, solo los antagonistas muscarínicos deterioran la misma, mientras que antes de la lesión se deteriora tanto por antagonistas muscarínicos como por antagonistas nicotínicos que juntos producen un deterioro máximo. Así, el sistema colinérgico en especial referido a los receptores muscarínicos es de fundamental importancia para la memoria de trabajo. En nuestro estudio, la administración conjunta de agonista y antagonista muscarínico revierte los efectos deletéreos observados sobre la ejecución de la tarea tras la administración de cada uno de los compuestos por separado, como se ha descrito previamente en la bibliografía (Levin y col. 1992), aunque no consigue revertir totalmente la hiperactividad inducida por el antagonista muscarínico. Los resultados obtenidos con el antagonista colinérgico están de acuerdo con diversos trabajos en los que se demuestra que la inyección sistémica de antagonistas muscarínicos produce un claro aumento en la actividad motora general (Whishaw y col 1985). De hecho, es posible que uno de los lugares de acción de dichos antagonistas para producir el efecto mencionado sea la corteza prefrontal medial, dado que tal y como se muestra en el presente trabajo la inyección en la corteza prefrontal medial induce el mismo efecto que el observado en otros trabajos con inyecciones sistémicas (Levin y col. 1992). Es importante mencionar que la lesión del NBM produce hiperactividad (Roberts y col. 1990), probablemente por la eliminación de la inervación colinérgica a la corteza prefrontal medial.

En cuanto al efecto del antagonista de los receptores nicotínicos (mecamilamina) se observó un ligero deterioro en el aprendizaje de la tarea de alternancia consistente en una reducción en el número de respuestas correctas, así como hiperactividad. Se ha descrito la implicación de los receptores nicotínicos para acetilcolina en las mismas tareas previamente descritas para los receptores muscarínicos (Levin y col. 1992). Así, se ha observado la implicación de estos receptores en la recuperación de los deterioros inducidos sobre la memoria de trabajo, tras lesiones de la inervación colinérgica a la corteza frontal medial (Levin y col 1993). Tanto la inervación colinérgica a la corteza como la corteza prefrontal han sido implicadas en procesos de atención (Skinner y Lindsley 1967, Pirch y col. 1992) por lo que el deterioro observado en nuestro trabajo tras manipulaciones del receptor nicotínico sobre la memoria de

trabajo implícita a la tarea de alternancia podría ser secundario a un déficit de atención. La mayoría de los receptores nicotínicos en cerebro están situados presinápticamente y su activación induce incrementos en la liberación de acetilcolina, por lo que su bloqueo podría inducir una disminución en la liberación de acetilcolina e indirectamente una disminución en la activación de los receptores muscarínicos (Wonnacott y col 1989).

5.EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE ANTAGONISTAS NORADRENERGICOS EN LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL SOBRE EL APRENDIZAJE DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Existe amplia evidencia de que el sistema noradrenérgico juega un papel importante en la regulación cortical de la atención, el aprendizaje y la memoria, así como en diversos procesos de plasticidad neural (Levin y col. 1992). La depleción noradrenérgica a largo plazo parece tener escasas consecuencias comportamentales, mientras que la manipulación aguda de la función noradrenérgica central ha mostrado inducir deterioros sobre varias tareas conductuales (Decker y McGaugh 1991, Levin y col. 1992). Además, se ha demostrado que el sistema noradrenérgico está implicado en la recuperación funcional observada en la edad adulta de animales lesionados en la corteza prefrontal medial durante etapas tempranas del desarrollo (Sutherland y col. 1982).

En el presente estudio tanto el bloqueo del receptor α adrenérgico como del receptor β adrenérgico indujo deterioros en la ejecución de la tarea de alternancia. El efecto de la administración del antagonista α adrenérgico (fentolamina) consistió en un entecimiento en la emisión de respuestas operantes manifestado por un acusado descenso en el número de respuestas correctas y de errores. Sin embargo, el antagonista de los receptores β adrenérgicos (propranolol) ejerce un efecto más específico de deterioro en la tarea de alternancia consistente en un descenso en el número de respuestas correctas. En ninguno de los tratamientos se observaron efectos sobre la actividad general. El segundo día de ejecución en la tarea de alternancia (en ausencia de la droga) muestra que la ejecución de los animales inyectados el primer día de exposición a la tarea con antagonistas adrenérgicos no difiere de la de animales control el segundo día de prueba y por tanto, los deterioros observados se estarían produciendo sobre la ejecución y no sobre el aprendizaje de la tarea de alternancia. Por lo tanto, parece que los receptores α adrenérgicos son de relevantes para la ejecución de la tarea, aún cuando los receptores β adrenérgicos participarían en aspectos más específicos relacionados con la tarea de alternancia. La estimulación noradrenérgica induce una inhibición de las células de la corteza prefrontal medial de la rata (Mantz y col. 1988) que se bloquea con antagonistas β adrenérgicos. Así, se ha observado que en la corteza orbitofrontal del mono las células que disminuyen su actividad durante la fase de emisión de respuesta y obtención de recompensa de una tarea de condicionamiento operante son sensibles a la noradrenalina y que este patrón de disparo se

bloquea con antagonistas β -adrenérgicos, mientras que la actividad relacionada con la recompensa en la fase de ingesta de la misma tarea se bloquea mediante antagonistas α adrenérgicos (Aou y col. 1983b). De hecho la mayoría de las células sensibles a la noradrenalina disminuyen su actividad durante la obtención del refuerzo positivo (Aou y col. 1983b). Los presentes resultados están de acuerdo con estos datos en el sentido de que los antagonistas β adrenérgicos inducen bloqueos más específicos en las tareas de condicionamiento operante (i.e. relacionadas con la respuesta y sus consecuencias), mientras que los antagonistas α adrenérgicos producen efectos sobre la actividad relacionada con el estímulo reforzante (i.e. comer) lo que podría conllevar efectos más generales sobre la ejecución de la tarea.

6. MODULACION GABAERGICA DE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS EN LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL SOBRE EL APRENDIZAJE DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

El sistema gabaérgico y dopaminérgico interaccionan dinámicamente. En el núcleo accumbens y globus pallidus la actividad gabaérgica está bajo inhibición tónica de neuronas dopaminérgicas (Mao y col. 1978). En sustancia nigra existe una influencia inhibitoria de gaba sobre las neuronas dopaminérgicas (Bhartolini y Stadler 1975). En la corteza prefrontal los terminales dopaminérgicos hacen sinapsis tanto sobre células piramidales como sobre interneuronas gabaérgicas (Goldman-Rakic y col 1989). En el sistema nigro-estriatal la inhibición de gaba por dopamina se lleva a cabo a través de una neurona colinérgica vía un receptor muscarínico.

En el presente estudio la administración conjunta de un antagonista del receptor de gaba_A (bicuculina) y de un antagonista del receptor D1 para dopamina (SCH23390) revierte los deterioros en la ejecución de la tarea de alternancia observados por la administración separada de cada uno de estos agentes. En cuanto a la actividad general se observó un aumento significativo. Por otro lado, la administración conjunta de un antagonista del receptor gaba_A y de un agonista del receptor D1 para dopamina (SKF38393) indujo no sólo un elevado deterioro en la ejecución de la tarea de alternancia (enlentecimiento en la emisión de respuestas operantes en presencia de las drogas), sino también un deterioro en el aprendizaje de la tarea que se pone de manifiesto el segundo día de exposición a la misma. Dichos efectos se observaron en ausencia de efecto sobre la actividad general. Dado que está bien establecido que la administración de un antagonista del receptor gaba_A induce activación cortical mediante la desinhibición del área infundida (Connors 1984) se puede sugerir que los efectos obtenidos por la infusión de un antagonista del receptor D1 se deberían al hecho de que dicho antagonista estaría bloqueando la actividad inhibitoria de las interneuronas gabaérgicas que normalmente llega a la corteza prefrontal a través de estos receptores. La naturaleza inhibitoria de los receptores D1 para

dopamina y su localización en interneuronas de la corteza prefrontal medial (Sesack y Bunney 1989, Vincent y col. 1993) y por lo tanto dicho posible efecto desinhibitorio mediado por los receptores D1 para dopamina al inhibir las interneuronas gabaérgicas, al ser bloqueado, compensaría la salida cortical excitatoria haciéndola menos sincronizada debido a la falta de inhibición (por la administración del antagonista gabaérgico). La sustitución del antagonista del receptor de gaba_a por el agonista (muscimol) produjo resultados exactamente opuestos en el aprendizaje de la tarea de alternancia. De hecho, la inyección del agonista gabaérgico junto con el antagonista del receptor D1 produjo un claro deterioro en la tarea de alternancia consistente en un efecto de reducción del número de respuestas correctas y un déficit en la capacidad para transferir lo aprendido a la sesión en ausencia de la droga (día 2). Sin embargo, la administración del agonista gabaérgico junto con el agonista del receptor D1 no produjo un deterioro en la ejecución de la tarea indicando que los efectos inhibitorios del agonista gabaérgico sobre la corteza prefrontal son compensados por los efectos inhibitorios del receptor D1 para dopamina sobre la interneurona gabaérgica. Sin embargo, en este caso se observó un claro efecto sobre la actividad general (i.e. descenso en la actividad general) que no se observa por la inyección de cada uno de los compuestos por separado, indicando que posiblemente en el control cortical de la actividad motora general está implicada la interacción entre los sistemas dopaminérgico y gabaérgico. Además es importante señalar que la administración de los dos antagonistas de forma conjunta indujo el efecto contrario (i.e. aumento de la actividad general). Se ha observado que tras la administración de antagonistas dopaminérgicos se produce hipomotilidad y ataxia, mientras que la administración conjunta con agonistas gabaérgicos aumenta esta hipomotilidad (Carlsson y Biswas 1978), por lo que puede que este efecto sobre la actividad este mediado a través del sistema dopaminérgico y su interacción con el gabaérgico. Por tanto, los resultados del presente estudio apuntan a que la activación del receptor D1 para la dopamina produce efectos desinhibitorios en la corteza prefrontal de la rata capaces de compensar los efectos inhibitorios de la activación de los receptores gaba_a.

En cuanto al receptor D2 el presente estudio muestra que la administración conjunta de un antagonista del receptor de gaba_a (bicuculina) y de un antagonista del receptor D2 para dopamina (sulpiride) induce un claro deterioro en la ejecución de la tarea de alternancia, consistente en un enlentecimiento general en la emisión de repuestas operantes y en la incapacidad para transferir lo aprendido a la sesión en ausencia de las drogas (día 2), por lo tanto la administración conjunta de ambos antagonistas estaría afectando el aprendizaje de la tarea. En cuanto a la actividad general no se observó un efecto significativo. Por otro lado, la administración conjunta del antagonista del receptor gaba_a y de un agonista del receptor D2 para dopamina (quinpirole) revierte el deterioro observado sobre la ejecución de la tarea de alternancia tras la administración separada de cada uno de los agentes. Dichos efectos sobre la ejecución en la tarea de alternancia se observaron en ausencia de efecto sobre la actividad general. La manipulación funcional de los receptores D2 en el presente trabajo indica que la activación de los mismos tiene efectos inhibitorios. Esto está de acuerdo con la abundante evidencia que señala que la activación de los receptores D2 produce hiperpolarización celular y se localizan preferentemente en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal medial (Sesack y Bunney 1989, Vincent y col. 1993). Además, en el presente estudio se observó que la

administración de un agonista gabaérgico (muscimol) junto con un antagonista del receptor D2 revierte el deterioro observado en la ejecución de la tarea tras la administración separada de cada uno de los agentes, mientras que la administración del agonista gabaérgico junto con un antagonista de receptores D2 produce un elevado deterioro en la ejecución manifestada por un enlentecimiento general en la emisión de respuestas operantes. Ello indica que los efectos inhibitorios del agonista gabaérgico son compensados por el antagonista y no por el agonista de los receptores D2. Por tanto, estos resultados apuntan a que la activación del receptor D2 para la dopamina produce efectos inhibitorios en la corteza prefrontal de la rata capaces de compensar los efectos desinhibitorios del bloqueo de los receptores gaba_A.

7. MODULACION GABAERGICA DE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS COLINERGICOS EN LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL SOBRE EL APRENDIZAJE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

La interacción funcional entre el sistema colinérgico y gabaérgico ha sido extensamente estudiada. Los agonistas gabaérgicos reducen la actividad colinérgica en varias áreas cerebrales como hipocampo (Blaker y col. 1984), tras su administración en el septum, y corteza (Wood y col. 1986), tras administración en núcleo basal magnocelular (NBM), induciendo además en este último caso los mismos efectos comportamentales (i.e. hiperactividad) observados tras lesiones de dicho núcleo (Dubois y col. 1985, Salamone y col. 1984). En el NBM los compuestos que inhiben la innervación gabaérgica estimulan el recambio cortical de acetilcolina (Sarter y col. 1990). Por otra parte, las interacciones entre gaba y acetilcolina parecen ser recíprocas y se han observado terminales colinérgicos que sinaptan con neuronas gabaérgicas en el núcleo basal magnocelular (Rupniak y col. 1991, Zaborsky y col. 1986). La innervación colinérgica en la corteza induce una hiperpolarización inicial en las células piramidales como resultado de la activación de circuitos locales que consisten en interneuronas gabaérgicas que están interpuestas entre los terminales colinérgicos y sus neuronas corticales blanco (Hallanger y col. 1986)

En el presente estudio la administración conjunta de un antagonista del receptor de gaba_A (bicuculina) y de un antagonista del receptor muscarínico (escopolamina) para acetilcolina revierte el deterioro observado en la ejecución de una tarea de alternancia tras la administración separada de cada uno de estos agentes. En cuanto a la actividad general se observó un acentuado aumento que persistió en la sesión en ausencia de la droga (día 2). Además, este aumento en actividad probablemente afectó al número de errores en la tarea el segundo día de exposición. La administración de gaba en NBM deteriora la ejecución de una tarea en que está implicada la memoria de trabajo como es el laberinto radial (Majchrzak y col. 1990). Por otra parte, los agentes que bloquean el receptor para gaba (antagonistas de benzodiazepinas)

atenúan los déficits en la adquisición de pruebas de alternancia espontánea inducidos por escopolamina (Sarter y col. 1988). Podría ser que el bloqueo gabaérgico, que como se comentó anteriormente induce excitación (Connors 1984), compensa la falta de excitación cortical inducida por el bloqueo muscarínico (Richardson y DeLong 1988).

Por otro lado, la administración conjunta de un antagonista del receptor gaba_A y de un agonista del receptor muscarínico (pilocarpina) induce fuertes efectos convulsivantes debido a las propiedades excitatorias de ambos compuestos. Mientras que, la sustitución del antagonista del receptor de gaba_A por el agonista del receptor de gaba_A (muscimol) produjo resultados exactamente opuestos en la ejecución de la tarea de alternancia. Así, la inyección del agonista gabaérgico junto con el antagonista del receptor muscarínico produjo un claro deterioro en la tarea de alternancia consistente en un enlentecimiento en el número de respuestas operantes emitidas en presencia de las drogas, junto con un deterioro en el aprendizaje, que se manifiesta el segundo día (en ausencia de droga) de exposición a la tarea. La administración sistémica de agonistas gabaérgicos por sí solo no afecta la ejecución de tareas como el laberinto radial pero potencia los efectos deletéreos inducidos por antagonistas colinérgicos (Sidel y col. 1988), nuestros resultados están de acuerdo con estos datos. Además, el bloqueo de receptores muscarínicos con escopolamina y la activación de receptores para benzodiazepinas (activan el receptor para gaba) deteriora la memoria de trabajo pero no la memoria de referencia espacial en el laberinto acuático (McNamara Skelton 1992); un antagonista del receptor de benzodiazepinas revierte el efecto de los agonistas de las benzodiazepinas y atenúa los de escopolamina y no produce efectos por sí solo; la fisostigmina atenúa los efectos de la escopolamina de forma dosis dependiente pero no los de los agonistas de benzodiazepinas y deteriora la memoria espacial a dosis elevadas (McNamara Skelton 1992). En nuestro trabajo, la administración del agonista gabaérgico junto con el agonista del receptor muscarínico no produjo un deterioro en la ejecución de la tarea, al contrario que la administración de cada uno de los agentes por separado, indicando que los efectos inhibitorios del agonista gabaérgico son compensados por los excitatorios del receptor muscarínico para acetilcolina. Además, la activación del receptor gaba_A junto con la activación de los receptores muscarínicos produjo una clara facilitación en el aprendizaje de la tarea dado que además de permitir a los animales completar las respuestas correctas, el número de errores para ello se redujo significativamente. Sin embargo, se observó un claro efecto sobre la actividad general (i.e. aumento en la actividad) que no se observa por la inyección de cada uno de los compuestos por separado. Este efecto fue mucho más pronunciado en el caso de la administración de los antagonistas gabaérgico y muscarínico, mientras que la inyección de los antagonistas gabaérgico y nicotínico indujo el mismo efecto con la diferencia de que los efectos no persisten el día de prueba en ausencia de la droga (día 2).

En cuanto a los receptores nicotínicos para acetilcolina el presente estudio muestra que la administración conjunta de un antagonista del receptor de gaba_A (bicuculina) y de un antagonista del receptor nicotínico (mecamilamina) revierte el deterioro observado en la ejecución de la tarea de alternancia tras la administración única de cada una de las drogas. En la actividad general se observó un aumento significativo tras la administración de ambos antagonistas. Además, en el presente estudio se observó que la administración de un agonista

gabaérgico junto con un antagonista del receptor nicotínico indujo un claro deterioro en la ejecución de la tarea, consistente en un efecto de reducción en el número de respuestas correctas junto con un deterioro en el aprendizaje, como se pone de manifiesto el día 2 (en ausencia de droga). Además, se observó un claro efecto de reducción de la actividad motora. Dicho efecto sobre la actividad general sería debido a la interacción entre ambos compuestos (muscimol+mecamilamina) dado que no se produce por ninguna de las sustancias por separado. Ello indica que los efectos inhibitorios del agonista gabaérgico junto con la falta de excitación debida al bloqueo del receptor nicotínico produce el efecto suficiente en la corteza prefrontal para inducir hipomotilidad. Por ello, es posible que no se observe hipomotilidad en presencia sólo de agonista gabaérgico porque normalmente la entrada colinérgica mantiene el nivel de actividad general.

8. MODULACION GABAERGICA DE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS NORADRENERGICOS EN LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL SOBRE EL APRENDIZAJE DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Los sistemas gabaérgico y noradrenérgico son de caracter generalmente inhibitorios en el sistema nervioso central (Nicoll y col 1990). El gaba se encuentra en las interneuronas corticales ejerciendo una función inhibitoria local (Emson y Lindvall 1979) y la activación de la innervación noradrenérgica en la corteza prefrontal induce una inhibición de larga duración en las neuronas piramidales (Mantz y col. 1988). Por otra parte, en cerebelo tanto las fibras noradrenérgicas como las interneuronas gaba inhiben las células de purkinje y la noradrenalina aplicada iontoforéticamente potencia la inhibición inducida por gaba (Hoffer y col. 1978)

En el presente estudio la administración conjunta de un antagonista del receptor de gaba_A (bicuculina) y de un antagonista del receptor α adrenérgico (fentolamina) indujo un claro deterioro en la ejecución de una tarea de alternancia consistente en una reducción específica del número de respuestas correctas. El deterioro inducido afecta tan solo a la ejecución de la tarea, como se pone de manifiesto en la ejecución de los animales el segundo día (en ausencia de droga) de exposición a la tarea, en la que no difieren de animales control el segundo día de prueba. En cuanto a la actividad general se observó un aumento. Sin embargo, la administración del mismo antagonista noradrenérgico junto con un agonista del receptor gaba_A (muscimol) revierte el deterioro observado tras la administración separada de cada uno de los agentes en la ejecución de la tarea de alternancia.

Exactamente el mismo resultado se obtuvo con la manipulación funcional de los receptores β adrenérgicos (propranolol) y los gabaérgicos en la tarea de alternancia, mientras que no se observaron efectos en la actividad. Los resultados indican que probablemente los

receptores adrenérgicos inducen un efecto inhibitorio en la corteza prefrontal de la rata, lo cual está de acuerdo con resultados previos (Bunney y Aghajanian 1977, Mantz y col. 1988), por lo que su bloqueo facilitaría la excitación en la corteza prefrontal y así se podrían compensar los efectos debidos a la activación de la inhibición gabaérgica (Nicoll y col. 1990).

9.EFECTOS DE LA ADMINISTRACION CONJUNTA DE ANTAGONISTAS NICOTINICOS Y DE LOS RECEPTORES D2 EN LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL SOBRE EL APRENDIZAJE DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

Existe amplia evidencia de la interacción entre los sistemas colinérgico y dopaminérgico. Los antagonistas D1 y D2 dopaminérgicos atenúan los deterioros inducidos por antagonistas colinérgicos muscarínicos y nicotínicos en una tarea de alternancia en laberinto con retraso (Levin y Rose 1991, McGurk y col 1989). En el núcleo estriado, tanto los agonistas muscarínicos para el receptor M1 como los antagonistas del receptor M2 aumentan la liberación de dopamina y su efecto es aditivo (Guo y col 1992). También se ha descrito que antagonistas dopaminérgicos (haloperidol) inducen catalepsia al bloquear los receptores de dopamina en estriado, mientras que los antagonistas del receptor muscarínico atenúan esta catalepsia. Además, el haloperidol incrementa la expresión de c-fos en las neuronas estriatales al aumentar la liberación estriatal de acetilcolina (Guo y col 1992). En el núcleo estriado los agonistas D2 disminuyen la liberación de acetilcolina, mientras que los antagonistas D2 la aumentan (Bertorelli y Consolo 1990). En estriado los agonistas colinérgicos muscarínicos y nicotínicos aumentan el recambio de dopamina y su liberación (Xu y col 1989). Además, la activación dopaminérgica induce hiperactividad motora que puede revertirse por colinomiméticos y contrariamente la hiperactivación locomotora inducida por anticolinérgicos puede bloquearse por antagonistas dopaminérgicos como el haloperidol o por depleción de catecolaminas producida por reserpina (Kokkinidis y Anisman 1976). En general, existe una amplia evidencia experimental de que los sistemas colinérgico y dopaminérgico están en interacción en diferentes áreas del sistema nervioso. Así, los efectos observados tras la depleción o activación de uno de los sistemas pueden, en general, ser compensados por la activación o depleción del otro.

En el presente estudio la administración conjunta de un antagonista del receptor nicotínico para acetilcolina (mecamilamina) con el antagonista del receptor D2 para dopamina (sulpiride) revierte los deterioros observados en la ejecución de una tarea de alternancia tras la administración de cada uno de modo independiente. Además, la administración conjunta no indujo ningún efecto sobre la actividad general. Los resultados están de acuerdo con la idea de que al igual que en otras áreas del sistema nervioso, en la corteza prefrontal medial manipulaciones del sistema colinérgico pueden ser compensadas por el sistema dopaminérgico. Estos resultados aparentemente contrastan con datos donde la coadministración sistémica de un antagonista nicotínico y un antagonista del receptor D2 para dopamina potencia el deterioro observado sobre la ejecución de una tarea en laberinto radial (McGurk y col. 1989), mientras que

un agonista D2 o un antagonista D1 para dopamina lo revierte (Levin y col. 1989). Por otra parte, tanto un agonista como un antagonista D1 para dopamina revierte el deterioro observado por la administración de un antagonista muscarínico en la misma tarea (McGurk y col. 1988,1989). En hipocampo el deterioro conductual inducido por antagonistas muscarínicos es revertido al coadministrar antagonistas del receptor D2 para dopamina y potenciado por la coadministración de antagonistas D1 dopaminérgicos (Brito 1992). Estos datos obtenidos de estudios intracerebrales opuestos a los obtenidos tras la administración sistémica de las drogas, están más de acuerdo con los obtenidos en el presente estudio, y señalan la importancia del área concreta objeto de estudio en la interacción entre los sistemas colinérgico y dopaminérgico.

10.EFECTOS DE LA ADMINISTRACION CONJUNTA DE ANTAGONISTAS COLINERGICOS Y NORADRENERGICOS EN LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL SOBRE LA EJECUCION DE UNA TAREA DE ALTERNANCIA Y SOBRE LA ACTIVIDAD GENERAL

En roedores, la deplección de noradrenalina inducida por neurotoxinas (i.e. 6OHDA y DSP4) tiene poco efecto en pruebas utilizadas para el estudio del aprendizaje y la memoria como son el laberinto acuático, laberinto radial o pruebas que son sensibles al bloqueo colinérgico (Decker y McGaugh 1991), pero potencian los efectos deletéreos de antagonistas muscarínicos (Decker y Gallager 1987). La deplección de noradrenalina no tiene efecto en la actividad locomotora, pero bloquea los efectos de agonistas muscarínicos y potencia los de antagonistas sobre la actividad motora (Mason y Fibiger 1979). También la interacción entre estos sistemas ha demostrado ser importante en fenómenos de plasticidad neuronal, donde la dominancia ocular inducida en gatitos a los que se les cierra un ojo es bloqueada por la deplección colinérgica y noradrenérgica combinada, pero no por cada una de ellas de forma separada (Bear y Singer 1986). Por otra parte, se ha descrito que la noradrenalina modula las respuestas de las células corticales a acetilcolina aplicada iontoforéticamente (Waterhouse y col 1981) y disminuye la liberación de acetilcolina de los terminales colinérgicos de la corteza (Vizi 1980). Este efecto parece llevarse a cabo directamente vía receptores α adrenérgicos en terminales colinérgicos e, indirectamente, vía modulación noradrenérgica de la liberación de gaba (Beani 1986). También es conocido que las interacciones entre la acetilcolina y la noradrenalina son recíprocas. De este modo, la deplección colinérgica usando la neurotoxina AF64A parece incrementar la síntesis y la liberación de noradrenalina (Hörtnagl y col 1987), mientras que la acetilcolina activa las neuronas del locus coeruleus (i.e. fuente de la inervación noradrenérgica a telencéfalo), a través de acciones a nivel de receptor nicotínico y muscarínico (Egan y North 1985).

En el presente estudio la administración conjunta de un antagonista (escopolamina) del receptor muscarínico para acetilcolina con el antagonista (propranolol) para el receptor β para noradrenalina no produjo deterioro alguno en el aprendizaje de una tarea de alternancia, a diferencia del claro deterioro observado tras la administración de cada uno de ellos

independientemente. Además, la administración conjunta no indujo ningún efecto sobre la actividad general. Los resultados están de acuerdo con que al igual que en otras áreas del sistema nervioso, en la corteza prefrontal medial manipulaciones del sistema colinérgico pueden ser compensadas por el sistema noradrenérgico (Levin y col 1992). Los efectos de la escopolamina administrada sistémicamente son potenciados por la depleción noradrenérgica central (Decker y Gallager 1987). Estos datos señalan de nuevo la importancia del área concreta objeto de estudio en la interacción existente entre ambos sistemas. En la corteza prefrontal de la rata la acetilcolina tiene un papel fundamentalmente excitador (Richardson y DeLong 1988), mientras que la noradrenalina tiene un efecto inhibitor mediado por receptores β adrenérgicos (Mantz y col 1988), por lo que en el presente estudio el efecto excitador resultante del bloqueo de los receptores β adrenérgicos resultaría compensado por el efecto de bloqueo de la entrada excitadora a través de los receptores muscarínico para acetilcolina.

VI.CONCLUSIONES

Los resultados presentados en el presente trabajo permiten llegar a las siguientes conclusiones:

1. Los efectos observados tras lesiones por aspiración o la inactivación reversible de la corteza prefrontal medial y sulcal sobre el aprendizaje y la retención de una tarea de alternancia y sobre la actividad motora indican que ambas áreas están funcionalmente diferenciadas. Por lo tanto, los efectos de las lesiones o la inactivación reversible sobre la ejecución de la tarea de alternancia utilizada en el presente estudio permiten evaluar la funcionalidad de las distintas subáreas de la corteza prefrontal, y por tanto diferenciar a animales lesionados en la corteza prefrontal medial de animales control lo que permite su utilización para el objetivo del presente trabajo: mostrar el efecto de la manipulación de diferentes sistemas de neurotransmisores en la corteza prefrontal medial.

2. Los receptores gaba_A de la corteza prefrontal medial están implicados en la ejecución de una tarea de alternancia. La manipulación funcional de los mismos produce un efecto claramente diferenciable sobre el comportamiento, consistente en los animales inyectados con el agonista en una reducción generalizada en la emisión de respuestas mientras que en los inyectados con el antagonista se observó una disminución específica en el número de respuestas correctas. La administración conjunta de agonista y antagonista revierte los deterioros observados en la ejecución de la tarea de alternancia tras administración única de cada uno de los compuestos. En cuanto a la medida de la actividad general, el antagonista produjo un claro aumento en dicha actividad, mientras que el agonista no indujo hipomotilidad.

3. Tanto los receptores D1 como D2 para dopamina de la corteza prefrontal medial son esenciales para el aprendizaje de una tarea de alternancia. Los receptores D2 estarían implicados en el aprendizaje y retención de lo aprendido dado que su manipulación muestra que los animales no transfieren la experiencia previa en la tarea a la sesión en ausencia de la droga. Sin embargo, el receptor D1 estaría más implicado en la ejecución de la tarea dado que su bloqueo sólo produce efectos en presencia de la droga, ya que los animales son capaces de transferir lo aprendido a la sesión en ausencia de la droga. La administración conjunta de agonista y antagonista para el receptor D1 o D2 dopaminérgico revierte los deterioros inducidos por la administración única de cada una de los compuestos. Finalmente, en la actividad general, además del aumento producido por el agonista para el receptor D1 en ausencia de la droga, se observó un efecto contrario del agonista del receptor D2 consistente en un descenso de la actividad general sólo en presencia de la droga. Este descenso en la actividad observado al administrar el agonista del receptor D2 se hizo extensivo al grupo al que se administró conjuntamente agonista y antagonista.

4. Los resultados indican que la manipulación funcional de los sistemas de receptores muscarínicos y nicotínicos en la corteza prefrontal produce un claro deterioro en el aprendizaje de la tarea de alternancia, mientras que la administración conjunta de agonista y antagonista muscarínico revierte los deterioros inducidos sobre la ejecución de la tarea tras

administración única de cada uno de dichos agentes. Además, el agonista muscarínico deteriora tanto la ejecución como el aprendizaje de la tarea de alternancia. También, se observó un efecto por bloqueo del receptor muscarínico o nicotínico que se traduce en un aumento de la actividad general que se hizo extensivo al grupo al que se administró conjuntamente agonista y antagonista muscarínico.

5. Los receptores para noradrenalina de la corteza prefrontal son de gran importancia para la ejecución de una tarea de alternancia, mientras que median pocos efectos sobre la actividad general. Así, los receptores β adrenérgicos estarían implicados de forma más específica en el aprendizaje de la tarea de alternancia utilizada. Frente a la especificidad de los receptores β adrenérgicos, contrastaría el efecto más general observado con la administración de antagonistas α adrenérgicos. Los efectos observados sobre la ejecución de la tarea de alternancia se produjeron en ausencia de efecto observable sobre la actividad motora general.

6. El sistema dopaminérgico de la corteza prefrontal de la rata se encuentra en interacción con el sistema gabaérgico, de tal forma que los efectos inducidos por la manipulación de uno de los sistemas pueden ser compensados por el otro. Así, teniendo en cuenta las funciones del sistema gabaérgico es posible deducir que la activación de los receptores D1 para dopamina induce efectos excitatorios (posiblemente desinhibitorios), mientras que la activación de los receptores D2 produce efectos inhibitorios, y ambos efectos servirían para compensar los efectos opuestos inducidos por la manipulación funcional del sistema gabaérgico. También se observaron cambios en la actividad al manipular simultáneamente los receptores gabaérgicos y dopaminérgicos que no se observaron tras la administración única de cada uno de los agentes, por lo que la interacción de ambos sistemas podría estar en la base del control cortical de la actividad.

7. El sistema colinérgico de la corteza prefrontal de la rata se encuentra en interacción con el sistema gabaérgico, de tal forma que los efectos inducidos por la manipulación funcional de uno de los sistemas pueden ser compensados por el otro sistema. Así, tanto los receptores muscarínicos como los nicotínicos parecen tener efectos excitatorios similares y ser modulados de forma similar por el sistema gabaérgico en la corteza prefrontal de la rata. Además, se observaron cambios en la actividad al manipular simultáneamente los receptores gabaérgicos y colinérgicos que no se observaron tras la administración única de cada uno de los agentes, por lo que la interacción de ambos sistemas podría ser importante en el control cortical de la actividad.

8. Los resultados muestran que los sistemas gabaérgico y noradrenérgico de la corteza prefrontal interaccionan funcionalmente, teniendo el sistema noradrenérgico fundamentalmente efectos inhibitorios al igual que el sistema gabaérgico, de tal forma que los efectos inducidos por la manipulación de uno de los sistemas (bloqueo noradrenérgico) pueden ser compensados por la manipulación contraria del otro sistema (activación gabaérgica), y que la interacción entre ambos sistemas es importante en el control cortical de la actividad.

9. La manipulación funcional de los sistemas dopaminérgico y adrenérgico producen deterioros en la ejecución de una tarea de alternancia que pueden ser compensados por la manipulación del sistema colinérgico. Ello indica que dichos sistemas de neurotransmisores están interrelacionados en la corteza prefrontal de la rata.

10. En conjunto nuestros resultados indican que la corteza prefrontal es fundamental para el aprendizaje de una tarea de alternancia y para la actividad general del animal. Los sistemas de neurotransmisión gabaérgico, dopaminérgico, colinérgico y noradrenérgico de la corteza prefrontal medial y la interacción entre ellos desempeñan un papel principal en el control de dichos comportamientos.

VII.BIBLIOGRAFIA

Aou, S., Oomura, Y., Nishino, H., Inokuchi, A., y Mizuno, Y. (1983a) Influence of catecholamines on reward-related neuronal activity in monkey orbitofrontal cortex. *Brain Research*, 267, 165–170.

Aou, S., Oomura, Y., y Nishino, H. (1983b) Influence of acetylcholine on neuronal activity in monkey orbitofrontal cortex during bar press feeding task. *Brain Research*, 275, 178–182.

Arsten, A.F.T., Goldman-Rakic, P.S. (1985) $\alpha 2$ -adrenergic mechanism in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates. *Science*, 230, 1273–1276.

Asin, K.E., y Fibiger, H.C. (1984) Spontaneous and delayed spatial alternation following damage to specific neuronal elements within the nucleus medianus raphe. *Behavioral Brain Research*, 13, 241–250.

Bannon, M.J., y Roth, R.H. (1983) Pharmacology of mesocortical dopamine neurons. *Pharmacological Reviews*, 35, 53–68.

Bartus, R.T., Flicker, C., Dean, R.L., Pontecorvo, M., Figueiredo, J.C., y Fisher, S.K. (1985) Selective memory loss following nucleus basalis lesions: long term behavioral recovery despite persistent cholinergic deficiencies. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 23, 125–135.

Batuev, A.S., Kursina, N.P., y Shutov, A.P. (1990) Unit activity of the medial wall of the frontal cortex during delayed performance in rats. *Behavioral Brain Research*, 41, 95–102.

Beani, L., Tanganelli, S., Antonelli, T., y Bianchi, C. (1986) Noradrenergic modulation of cortical acetylcholine release is both direct and Γ -aminobutyric acid-mediated. *Journal of Pharmacology and Experimental Ther.*, 236, 230–236.

Bear, M.F., y Singer, W. (1986) Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline. *Nature*, 320, 172–176.

Beatty, W.W., y Bierley, R.A. (1985) Scopolamine degrades spatial working memory but spares spatial reference memory: dissimilarity of anticholinergic effect and restriction of distal visual cues. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 23, 1–6.

Becker, J.T., Walker, J.A., y Olton, D.S. (1980) Neuroanatomical bases of spatial memory. *Brain Research*, 200, 307–320.

Beckstead, R.M. (1979) An autoradiographic examination of corticocortical and subcortical projections of the mediodorsal-projection (prefrontal) cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 184, 43–62.

Beninger, R.J. (1983) The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Research Reviews*, 6, 173–196.

Beninger, R.J. (1989) Dissociating the effects of altered dopaminergic function on performance and learning. *Brain Research Bulletin*, 23, 365–371.

Beninger, R.J., Musgrave, M.A., y Dickson, P.R. (1990) Unilateral injections of a D2 but not D1 agonist into the frontal cortex of rats produce a contralateral directional bias. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 37, 387–392.

Benjamin, R., y Akert, K. (1959) Cortical and thalamic areas involved in taste discrimination in the albino rat. *Journal of Comparative Neurology*, 111, 231–259.

Bermudez-Rattoni, F., Introini-Collison, I.B., y McGaugh, J.L. (1991) Reversible inactivation of the insular cortex by tetrodotoxin produces retrograde and anterograde amnesia for inhibitory avoidance and spatial learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88, 5379–5382.

Bertorelli, R., Consolo, S. (1991) D1 and D2 dopamine regulation of acetylcholine release from striata of freely moving rats. *Journal of Neurochemistry*, 54, 2145–2148.

Bhartolini, G., Stadler, H. (1975) Cholinergic and gabaergic influence on the dopamine release in extrapyramidal centers. pp235–238. In: *Chemical tools in catecholamine Research*. ed. by O.Almgren and A. Carlsson. North Holland, Amsterdam.

Blaker, W.D., Peruzzi, G., Costa, E. (1984) Behavioral and neurochemical differentiation of specific projections in the septal-hippocampal cholinergic pathway of the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81, 1880–1882.

Bravo, H., y Karten, H.J. (1992) Pyramidal neurons of the rat cerebral cortex, immunoreactive to nicotinic acetylcholine receptors, project mainly to subcortical targets. *The Journal of Comparative Neurology*, 320, 62–68.

Brioni, J.D., Nagahara, A.H., y McGaugh, J.L. (1989) Involvement of the amygdala gabaergic system in the modulation of memory storage. *Brain Research*, 487, 105–112.

Brioni, J.D., Decker, M.W., Gamboa, L.P., Izquierdo, I., y McGaugh, J.L. (1990) Muscimol injections in the medial septum impair spatial learning. *Brain Research*, 522, 227–234.

Brito, G.N.O., Thomas, G.J., Davis, B.J., y Gingold, S.I. (1982) Prelimbic cortex, mediodorsal thalamus, septum, and delayed alternation in rats. *Experimental Brain Research*, 46, 52–58.

Brito, G.N.O., y Brito, L.S.O. (1990) Septohippocampal system and the prelimbic sector of frontal cortex: a neuropsychological battery analysis in the rat. *Behavioral Brain Research*, 36, 127–146.

Brito, G.N.O. (1992) Neurotransmitter systems in hippocampus and prelimbic cortex, dopamine–acetylcholine interactions in hippocampus, and memory in the rat. Ed. by Levin, E.D., Decker, M.W., y Butcher, L.L. *Neurotransmitter interactions and cognitive function*. Ed. Birkhäuser.

Brozowski, T.J., Brown, R.M., Rosvold, H.E., y Goldman, P.S. (1979) Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*, 205, 929–932.

Bubser, M., y Schmidt, W.J. (1990) 6-Hydroxydopamine lesion of the rat prefrontal cortex increases locomotor activity, impairs acquisition of delayed alternation tasks, but does not affect uninterrupted tasks in the radial maze. *Behavioral Brain Research*, 37, 157–168.

Buccafusco, J.J., Jackson, W.J., y Terry, A.V. (1992) Effects of concomitant cholinergic and adrenergic stimulation on learning and memory performance by primates. *Life Sciences*, 51, 7–12.

Bucherelli, C., y Tassoni, G. (1992) Duration of retrograde amnesia induced by tetrodotoxin inactivation of the parabrachial nuclei is inversely related to the intensity of footshock in rat's passive avoidance response. *Behavioral Brain Research*, 49, 175–180.

Bunney, B.S., y Aghajanian, G.K. (1976) Dopamine and norepinephrine innervated cells in the rat prefrontal cortex: Pharmacological differentiation using microiontophoretic techniques. *Life Sciences*, 19, 1783–1792.

Campbell, B.A., y Lynch, G.S. (1969) Cortical modulation of spontaneous activity during hunger and thirst. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 67, 1, 15–22.

Carlsson, A., y Biswas, B. (1978) Effect of gaba administered intracerebroventricularly or intraperitoneally on brain monoamines and locomotor activity. 305–315 In: *Interactions between putative neurotransmitters in the brain*, ed. by Garattini, S., Pujol, J.F., y Samanin, R. Raven Press, New York.

Carter, C.J., y Pycock, C.J. (1980) Behavioral and biochemical effects of dopamine and noradrenaline depletion within the medial prefrontal cortex of the rat. *Brain Research*, 192, 163–176.

Carter, C.J. (1982) Topographical distribution of possible glutamatergic pathways from the frontal cortex to the striatum and substantia nigra in rats. *Neuropharmacology*, 21, 379–383.

Castro-Alamancos, M.A., y Borrell, J. (1992) Facilitation and recovery of shuttle box avoidance behavior after frontal cortex lesions is induced by a contingent electrical stimulation in the ventral tegmental nucleus. *Behavioral Brain Research*, 50, 69–76.

del Cerro, S., Borrell, J. (1987) β endorphin impairs extinction of an inhibitory avoidance response in rats. *Life Sciences*, 41, 579–584.

del Cerro, S., Borrell, J. (1991) In vitro adrenocortical responsiveness to ACTH in rats subjected to different emotional situations. *Neuroendocrinology*, 53, 134–442.

Chagnac-Amitai, Y., y Connors, B.W. (1989) Horizontal spread of synchronized activity in neocortex and its control by GABA-mediated inhibition. *Journal of Neurophysiology*, 61: 747–758.

Chrobak, J.J., y Napier, T.C. (1992) Delayed-non-match-to-sample performance in the radial arm maze: effects of dopaminergic and gabaergic agents. *Psychopharmacology* 108, 72–78.

Connors, B.W. (1984) Initiation of synchronized neuronal bursting in neocortex. *Nature*, 310:685–687.

Davis, K.L., Mohs, R.C., Tinklenberg, J.R., Pfefferbaum, A., Hollister, L.E., y Kopell, B.S. (1978) Physostigmine: improvement of long-term memory processes in normal humans. *Science*, 201, 272–274.

DeBrabender, J.M., Van Eden, C.G., y De Bruin, J.P.C. (1991) Neuroanatomical correlates of sparing of function after neonatal medial prefrontal cortex lesions. *Brain Research*, 568, 24–34.

DeBrabender, J.M., van Eden, C.G., de Bruin, J.P.C., y Feenstra, M.G.P. (1992) Activation of mesocortical dopaminergic system in the rat in response to neonatal medial prefrontal cortex lesions. Concurrence with functional sparing. *Brain Research*, 581, 1–9.

DeBrabender, J.M., de Bruin, J.P.C., van Eden, C.G. (submitted) Effects of GM1 and ORG2766 on behavioral recovery after prefrontal cortex lesions.

DeBruin, J.P.C., Van Oyen, H.G.M., y Van De Poll, N. (1983) Behavioral changes following lesions of the orbital prefrontal cortex in male rats. *Behavioral Brain Research*, 10, 209–232.

Decker, M.W., y Gallagher M. (1987) Scopolamine-disruption of radial arm maze performance: Modification by noradrenergic depletion. *Brain Research*, 417, 59–69.

Decker, M.W., y McGaugh, J.L. (1991) The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse*, 7, 151–168.

Divac, I., Wikmark, R.G.E., y Gade, A. (1975) Spontaneous alternation in rats with lesions in the frontal lobes. An extension of the frontal lobe syndrome. *Physiological Psychology*, 3, 39–42.

Divac, I., y Diemer, N.H. (1982) Prefrontal system in the rat visualized by means of labeled deoxyglucose—further evidence for functional heterogeneity of the neostriatum. *Journal of Comparative Neurology*, 190, 1–13.

Dubois, B., Mayo, W., Agid, Y., Le Moal, M., y Simon, H. (1985) Profound disturbances of spontaneous and learned behaviors following lesions of the nucleus basalis magnocellularis in the rat. *Brain Research*, 338, 249–258.

Dudchenko, P., y Sarter, M. (1991) Gabaergic control of basal forebrain cholinergic neurons and memory. *Behavioral Brain Research*, 42, 33–41.

Eichenbaum, H., Clegg, R.A., y Feeley A. (1983) Reexamination of functional subdivisions of the rodent prefrontal cortex. *Experimental Neurology*, 79, 434–451.

Egan, T.M., y North, R.A. (1985) Acetylcholine acts on M2-muscarinic receptors to excite rat locus coeruleus neurones. *Brain Journal of Pharmacology*, 85, 733–735

Emson, P.C., y Lindvall, O. (1979) Distribution of putative neurotransmitters in the neocortex. *Neuroscience*, 4, 1–30.

Ferrari, F., y Giuliani, D. (1993) Behavioral effects induced in rats and chicks by D2 dopamine agonists. *Physiology & Behavior*, 54: 695–700.

Ferron, A., Thierry, A.M., LeDonarin, C., y Glowinski, J. (1984) Inhibitory influence of the mesocortical dopaminergic system on spontaneous activity or excitatory response induced from the thalamic mediodorsal nucleus in the rat medial prefrontal cortex. *Brain Research*, 302, 257–265.

Foreman, N. (1983) Distractibility following simultaneous bilateral lesions of the superior colliculus or medial frontal cortex in the rat. *Behavioral Brain Research*, 8, 177–194.

Fuster, J.M. (1989) *The prefrontal cortex. Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe.* Raven Press, New York.

Goldman-Rackic, P.S., Leranth, C., Williams, S.M., Mons, N., y Geffard, M. (1989) Dopamine synaptic complex with pyramidal neurons in primate cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Science*, 86, 9015–9019.

Gonzalez, M.F., Poncelet, A., Loken, J.E., y Sharp, F.R. (1986) Quantitative measurement of interresponse times to assess forelimb motor function in rats. *Behavioral Brain Research*, 22, 75–84.

Grobin, A.C., Roth, R.H., y Deutch, A.Y. (1992) Regulation of the prefrontal cortical dopamine system by the neuroactive steroid 3 α ,21-dihydroxy-5 α -pregnane-20-one. *Brain Research*, 578, 351–356.

Guo, N., Robertson, G.S., Fibiger, H.C. (1992) Scopolamine attenuates haloperidol-induced c-fos expression in the striatum. *Brain Research*, 588, 164–167.

Hall, R.D., y Lindholm, E.P. (1974) Organization of motor and somatosensory neocortex in the albino rat. *Brain Research*, 66, 23–38.

Hallanger, A.E., Wainer, B.H., Rye, D.B. (1986) Colocalization of gamma-aminobutyric acid and acetylcholinesterase in rodent cortical neurons. *Neuroscience*, 19, 763–769.

Hoffer, B.J., Freedman, R., Woodward, D.J., Puro, D., Moises, H. (1978) A functional role for adrenergic input to the cerebellar cortex: interaction of norepinephrine with mossy and climbing fiber excitation and gaba-mediated inhibition. 231–243 In: *Interactions between putative neurotransmitters in the brain*, ed. by Garattini, S., Pujol, J.F., y Samanin, R. Raven Press, New York.

Hoffman, D.C., y Beninger, R.J. (1989) Preferential stimulation of D1 or D2 receptors disrupts food-rewarded operant responding in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 34:923–925.

Hörtnagl, H., Potter, P.E., y Hanin, I. (1987) Effect of cholinergic deficit induced by ethylcholine aziridinium (AF64A) on noradrenergic and dopaminergic parameters in rat brain. *Brain Research*, 421, 75–84.

Iversen, L.L., Mitchell, J.F., Srinivasan, V. (1971) *The release of aminobutyric acid during inhibition in the cat visual cortex.* *Journal of Physiology*, 212, 519–534.

Iversen, S.D. (1984) Cortical monoamines and behavior. In: Monoamine innervation of cerebral cortex. Alan R. Liss, Inc., New York, 321–349.

Jacobsen, C.F. (1935) Functions of the frontal association area in primates. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 33, 558–569.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., y Jessell, T.M. (1991) *Principles of Neural Science*. Elsevier Science Publishing Co., Inc.

Kawaguchi, Y. (1992) Receptor subtypes involved in callosally-induced postsynaptic potentials in rat frontal agranular cortex in vitro. *Experimental Brain Research*, 88, 33–40.

Kesner, R.P., y Holbrook, T. (1987) Dissociation of item and order spatial memory in rats following medial prefrontal cortex lesions. *Neuropsychologia*, 25, 653–664.

Kesner, R.P. (1989) Retrospective and prospective coding of information: role of the medial prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 74, 163–167.

Kesner, R.P. (1990) Memory for frequency in rats: role of the hippocampus and medial prefrontal cortex. *Behavioral and Neural Biology*, 53, 402–410.

Kievit, J., y Kuypers, H.G.J.M. (1977) Organization of the thalamo-cortical connexions to the frontal lobe in the rhesus monkey. *Experimental Brain Research*, 29, 299–322.

Klockgether, T., Schwarz, M., Turski, L., Sontag, K-H. (1988) Catalepsy after microinjection of haloperidol into the rat medial prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 70, 445–447.

Kokkinidis, L., Anisman, H. (1976) Interaction between cholinergic and catecholaminergic agents in a spontaneous alternation task. *Psychopharmacology*, 48, 261–270.

Kolb, B. (1974a) Social behavior of rats with chronic prefrontal lesions. *Physiological Psychology*, 87, 466–474.

Kolb, B. (1974b) Some tests of response habituation in rats with prefrontal lesions. *Canadian Journal of Psychology*, 28, 260–267.

Kolb, B., Nonneman, A.J., y Singh, R.K. (1974) Double dissociation of spatial impairments and perseveration following selective prefrontal lesions in rats. *J. comp Physiol. Psychol.*, 87, 772–780.

- Kolb, B., y Nonneman, A.J. (1975) Prefrontal cortex and the regulation of food intake in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 2, 806–815.
- Kolb, B., y Whishaw, I.Q., y Schallert T. (1977) Aphagia, behavior sequencing and body weight set point following orbital frontal lesions in rats. *Physiology and Behavior*, 19, 93–103.
- Kolb, B., y Whishaw, I.Q. (1983) Dissociation of the contributions of the prefrontal, motor, and parietal cortex to the control of movement in the rat. *Canadian Journal of Psychology*, 37, 211–232.
- Kolb, B., Sutherland, R.J., y Whishaw, I.Q. (1983) A comparison of the contributions of the frontal and parietal association cortex to spatial localization in rats. *Behav Neurosci*, 97, 13–27.
- Kolb, B. (1984) *Functions of the frontal cortex of the rat: A comparative review*. *Brain Research Reviews*, 8, 65–99.
- Kolb, B. (1987) Recovery from early cortical damage in rats. I. Differential behavioral and anatomical effects of frontal lesions at different ages of neural maturation. *Behavioral Brain Research*, 25, 205–220.
- Krettek, J.E., y Price, J.L. (1977) The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 171, 157–192.
- Krupa, D.J., Thompson, J.F., y Thompson, R.F. (1993) Localization of a memory trace in the mammalian brain. *Science*, 260, 989–991.
- Kupfermann, I. (1991) Learning and Memory. En: *Principles of Neural Science*. Ed. by Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Elsevier Science Publishing Co, Inc. pp 997–1007.
- Labbe, R., Firl, A., Mufson, E.J., y Stein D.G. (1983) Fetal brain transplants: reduction of cognitive deficits in rats with frontal cortex lesions. *Science*, 221, 470–472.
- Lashley, K.S. (1950) In search of the engram. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 4: 454–482.
- Lemann, W., y Saper, C.B. (1985) Evidence for a cortical projection to the magnocellular basal nucleus in the rat: an electron microscopic axonal transport study. *Brain Research*, 334, 339–343.
- LeMoal, M., Stinus, L., Galey, D. (1976) Radiofrequency lesion of the ventral mesencephalic tegmentum: Neurological and behavioral considerations. *Experimental Neurology*, 50, 521–535.

Leonard, C.M. (1969) The prefrontal cortex of the rat. I Cortical projection of the mediodorsal nucleus. II Efferent connections. *Brain Research*, 12, 321–343.

Levin, E.D. (1988) Psychopharmacological effects in the radial-arm maze. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 12, 169–175.

Levin, E.D., McGurk, S.R., Rose, J.E., y Butcher, L.L. (1989) Reversal of mecamlamine-induced cognitive deficit with the D2 agonist LY17155. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 33, 919–922.

Levin, E.D., Rose, J.E. (1991) Interactive effects of D1 and D2 agonists with scopolamine on radial-arm maze performance. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 38, 243–246.

Levin, E.D., Decker, M.W., y Butcher, L.L. (1992) Neurotransmitter interactions and cognitive function. Ed. Birkhäuser, Boston.

Levitt, P., y Moore, R.Y. (1978) Noradrenaline neuron innervation of the neocortex in the rat. *Brain Research*, 139, 219–231.

Lindvall, O., Björklund, A., y Divac, I. (1978) Organization of catecholamine neurons projecting to the frontal cortex in the rat. *Brain Research*, 142, 1–24.

Lubar, J.E., Herrmann, T.J., Moore, D.R., y Shouse, M.N. (1973) Effect of septal and frontal ablations on species typical behavior in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 83, 260–270.

Lynch, G.S. (1970) Separable forebrain systems controlling different manifestations of spontaneous activity. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1, 48–59.

Majchrzak, M., Brailowsky, S., y Will, B. (1990) Chronic infusion of gaba and saline into the nucleus basalis magnocellularis of rats: II. Cognitive impairments. *Behavioral Brain Research*, 37, 45–56.

Mantz, J., Milla, C., Glowinski, J., y Thierry, A.M. (1988) Differential effects of ascending neurons containing dopamine and noradrenaline in the control of spontaneous activity and of evoked responses in the rat prefrontal cortex. *Neuroscience*, 27, 517–526.

Mao, C.C., Marco, E., Revuelta, A., Costa, E. (1978) Antipsychotics and gaba turnover in mammalian brain nuclei. 558–564 In: *Interactions between putative neurotransmitters in the brain*, ed. by Garattini, S., Pujol, J.F., y Samanin, R. Raven Press, New York.

Mason, S.T., y Fibiger, H.C. (1979) Possible behavioral function for noradrenaline-acetylcholine interaction in brain. *Nature*, 277, 396-397.

McGaugh, J.L. (1989) *Dissociating learning and performance: Drug and hormone enhancement of memory storage*. *Brain Research Bulletin*, 23, 339-345.

McGurk, S.R., Levin, E.D., y Butcher, L.L. (1988) Cholinergic-dopaminergic interactions in radial-arm maze performance. *Behavioral and Neural Biology*, 49, 234-239.

McGurk, S.R., Levin, E.D., y Butcher, L.L. (1989) Nicotinic-dopaminergic relationships and radial-arm maze performance in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 52, 78-86.

McGurk, S.R., Levin, E.D., y Butcher, L.L. (1991) Impairment of radial-arm maze performance in rats following lesions involving the cholinergic medial pathway: reversal by arecoline and differential effects of muscarinic and nicotinic antagonists. *Neuroscience*, 44(1), 137-147.

McNamara, R.K., y Skelton, R.W. (1992) Assessment of a cholinergic contribution to chlordiazepoxide-induced deficits of place learning in the morris water maze. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 41, 529-538.

Meller, E., Shigeki, K., Friedhoff, A.J., y Goldstein, M. (1985) Selective D2 dopamine receptor agonists prevent catalepsy induced by SCH23390, a selective D1 antagonist. *Life Sciences*, 36, 1857-1864.

Memo, M., Missale, C., Trivelli, L., y Spano, P.F. (1988) Acute scopolamine treatment decreases dopamine metabolism in rat hippocampus and frontal cortex. *European Journal of Pharmacology*, 149, 367-370.

Meyer, M.E., y Shults, J.M. (1993) Dopamine D1 receptor family agonists, SK&F38393, SK&F77434, and SK&F82958, differentially affect locomotor activities in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 46:269-274.

Moroni, F., Tanganelli, S., Antonelli, T., Carla, V., Bianchi, C., Beani, L. (1983) Modulation of cortical acetylcholine and gamma-aminobutyric acid release in freely moving guinea pig: effects of clonidine and other adrenergic drugs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 227, 435-440.

Morrison, J.H., Molliver, M.E., y Grzanna, R. (1979) Noradrenergic innervation of cerebral cortex: widespread effects of local cortical lesions. *Science*, 205, 313-316.

- Murray, A.M., y Waddington, J.L. (1989) The induction of grooming and vacuous chewing by a series of selective D-1 dopamine receptors agonists: two directions of D1: D-2 interactions. *European Journal of Pharmacology*, 160, 377-384.
- Napier, T.C. (1992) Functional pharmacology of basal forebrain dopamine. Ed. by Levin, E.D., Decker, M.W., y Butcher, L.L. *Neurotransmitter interactions and cognitive function*. Ed. Birkhäuser.
- Nicoll, R.A., Malenka, R.C., y Kauer, J.A. (1990) Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. *Physiological Reviews*, 70(2), 513-565.
- Nonneman, A.J., y Corwin J.V. (1981) Differential effects of prefrontal cortex ablation in neonatal, juvenil, and young adult rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 4, 588-602.
- Pavlov, I.P. (1927) *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. G.V. Anrep (tras) London: Oxford University Press.
- Paxinos, G., y Watson, C. (1982) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic, Sydney.
- Penfield, W. (1958) Functional localization in temporal and deep sylvian areas. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 36, 210-226.
- Petrides, M. (1982) Motor conditional associative learning after selective prefrontal lesions in the monkey. *Behavioral Brain Research*, 5, 407-413.
- Petrides, M. (1985) Deficits on conditional associative learning tasks after frontal and temporal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 23, 601-614.
- Pirch, J.H., Turco, K., y Rucker, H.K. (1992) A role for acetylcholine in conditioning-related responses of rat frontal cortex neurons: microiontophoretic evidence. *Brain Research*, 586, 19-26.
- Pitler, T.A., y Alger, B.E. (1992) Cholinergic excitation of gabaergic interneurons in the rat hippocampal slice. *Journal of Physiology*, 450, 127-142.
- Phillis, J.W., (1968) Acetylcholine release from the cerebral cortex: its role in cortical arousal. *Brain Research*, 7, 378-389.
- Poucet, B. (1990) A further characterization of the spatial problem-solving deficit induced by lesions of the medial frontal cortex in the rat. *Behavioral Brain Research*, 41, 229-237.

- Poucet, B. y Herrmann, T. (1990) Septum and medial frontal cortex contribution to spatial problem solving. *Behavioral Brain Research*, 37, 269–280.
- Ramirez, J.J., y Stein, D.G. (1984) Sparing and recovery of spatial alternation performance after entorhinal cortex lesions in rats. *Behavioral Brain Research*, 13, 53–61.
- Ramón y Cajal, S. (1911) *Histologie du système nerveux de l'homme & des vertébrés*, vol.2. L. Azoulay. Paris. Maloine.
- Ravard, S., Carnoy, P., Hervé, D., Tassin, J-P., Thiébot, M-H., Soubrié, P. (1990) Involvement of prefrontal dopamine neurones in behavioural blockade induced by controllable vs uncontrollable negative events in rats. *Behavioral Brain Research*, 37, 9–18.
- Reep, R. (1984) Relationship between prefrontal and limbic cortex: A comparative anatomical review. *Brain, Behavior & Evolution*, 25: 5–80.
- Rescorla, R.A. (1988) Behavioral studies of Pavlovian conditioning. *Annual Reviews of Neuroscience*, 11: 329–352.
- Richardson, J.T.E., Frith, C.D., Scott, E., Crow, T.J., y Cunningham-Owens, D. (1984) The effects of intravenous diazepam and hyoscine upon recognition memory. *Behavioral Brain Research*, 14, 193–199.
- Richardson, R.A., y DeLong, M.R. (1988) A reappraisal of the functions of the nucleus basalis of Meynert. *Trends in Neuroscience*, 11(6), 264–267.
- Riekkinen, P.JR., Riekkinen, M., Sirviö, J., Miettinen, R., y Riekkinen, P. (1991) Comparison of the effects of acute and chronic ibotenic and quisqualic acid nucleus basalis lesioning. *Brain Research Bulletin*, 27, 199–206.
- Riekkinen, P.JR., Riekkinen, M., y Sirviö, J. (1992) Effects of tetrahydroaminoacridine on spatial navigation of nucleus-basalis- and frontal-cortex-lesioned rats. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 41, 637–641.
- Roberts, A.C., Robbins, T.W., Everitt, B.J., Jones, G.H., Sirka, T.E., Wilkinson, J., y Page, K. (1990) The effects of excitotoxic lesions of the basal forebrain on the acquisition, retention and serial reversal of visual discriminations in marmosets. *Neuroscience*, 34(2), 311–329.
- Rose, M., y Woolsey, C. (1948) The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in the rabbit, sheep and cat. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 27, 210–232.

Rupniak, N.M.J., Samson, N.A., Tye, S.J., Field, M.J., y Iversen, S.D. (1991) Evidence against a specific effect of cholinergic drugs on spatial memory in primates. *Behavioral Brain Research*, 43, 1–6.

Sahin, M., Bowen, W.D., y Donoghue, J.P. (1992) Location of nicotinic and muscarinic cholinergic and μ -opiate receptors in rat cerebral neocortex: evidence from thalamic and cortical lesions. *Brain Research*, 579, 135–147.

Salamone, J.D., Beart, P.M., Alpert, J.E., y Iversen, S.D. (1984) Impairment in T-maze reinforced alternation performance following nucleus basalis magnocellularis lesions in rats. *Behavioral Brain Research*, 13, 63–70.

Sakurai, Y., y Sugimoto, S. (1985) *Effects of lesions of prefrontal cortex and dorsomedial thalamus on delayed go/no-go alternation in rats.* *Behavioral Brain Research*, 17, 213–219.

Sakurai, Y., y Sugimoto, S. (1986) Multiple unit activity of prefrontal cortex and dorsomedial thalamus during delayed go/no-go alternation in the rat. *Behavioral Brain Research*, 20, 295–301.

Sarter, M., Bodewitz, G., Stephens, D.N. (1988) Attenuation of scopolamine-induced impairment of spontaneous alternation behavior by antagonists but not inverse agonist and agonist β -carbolines. *Psychopharmacology*, 101, 1–17.

Sarter, M., Bruno, J.P., Dudchenko, P. (1990) Activating the damaged basal forebrain cholinergic system: tonic stimulation versus signal amplification. *Psychopharmacology*, 101, 1–17

Sawaguchi, T., Matsumura, M., y Kubota, K. (1986) Dopamine modulates neuronal activities related to motor performance in the monkey prefrontal cortex. *Brain Research*, 371, 404–408.

Sawaguchi, T., y Goldman-Rakic, P.S. (1991) D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science*, 251, 947–251.

Sesack, S.R., y Bunney, B.S. (1989) Pharmacological characterization of the receptor mediating electrophysiological responses to dopamine in the rat medial prefrontal cortex: a microiontophoretic study. *J. Pharmacol Exp Ther*, 248, 1323–1333.

Sesack, S.R., y Pickel, V.M. (1992) Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *The Journal of Comparative Neurology*, 320, 145–160.

Sherrington, C. (1947) *The integrative action of the nervous system*, 2nd ed. New Haven. Yale University Press.

Sidel, E.S., Tilson, H.A., McLamb, R.L., Wilson, W.A. Swartzwelder, H.S. (1988) Potential interactions between gaba_B and cholinergic systems: baclofen augments scopolamine-induced performance deficits in the eight-arm radial maze. *Psychopharmacology*, 96, 116–120.

Simon, H., Scatton, B., y Le Moal, M. (1980) Dopaminergic A10 neurones are involved in cognitive functions. *Nature*, 280, 150–151.

Singer, W. (1993) Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annual Review of Physiology*, 55:349–374.

Skinner, B.F. (1938) *The behavior of organisms: An experimental analysis*. New York: Appleton–Century–Crofts.

Skinner, J.E., y Lindsley, D.B. (1967) Electrophysiological and behavioral effects of blockade of the nonspecific thalamo-cortical system. *Brain Research*, 6, 95–118.

Stamm, J.S. (1969) Electrical stimulation of monkeys'prefrontal cortex during delayed-response performance. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 67(4), 535–546.

Stamm, J.S., de Bruin, J.P.C., van Haelst, A.M., Kalsbeek, A., y van der Gugten, J. (1989) Influence of mesocortical dopaminergic system on activity, food hoarding, social-agonistic behavior, and spatial delayed alternation in male rats. *Behavioral Neuroscience*, 103(1), 24–35.

Sutherland, R.J., Kolb, B., y Whishaw, I.Q. (1982) *Spatial mapping: definitive disruption by hippocampal or medial frontal cortical damage in the rat*. *Neuroscience Letters*, 31, 271–276.

Sutherland, R.J., Kolb, B., Whishaw, I.Q., y Becker, J.B. (1982) Cortical noradrenaline depletion eliminates sparing of spatial learning after neonatal frontal cortex damage in the rat. *Neuroscience Letters*, 32, 125–130.

Takagishi, M., Chiba, T. (1991) Efferent projections of the infralimbic (area 25) region of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tracer PHA-L study. *Brain Research*, 566, 26–39.

Thomas, G.J., y Brito, G.N.O. (1980) Recovery of delayed alternation in rats after lesions in medial frontal cortex and septum. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 94, 808–818.

Thomas, R.K., y Weir, V.K. (1975) The effects of lesions in the frontal or posterior association cortex of rats on maze III. *Physiological Psychology*, 3, 210–214.

Thompson, R.F. (1988) The neural basis of basic associative learning of discrete behavioral responses. *Trends in Neuroscience*, 11, 152–155.

Thorndike, E.L. (1911) *Animal intelligence: Experimental studies*. New York. MacMillan.

Thorpe, S.J., Rolls, E.T., y Maddison, S. (1983) The orbitofrontal cortex: neuronal activity in the behaving monkey. *Experimental Brain Research*, 49, 93–115.

Tilson, H.A., McLamb, R.L., Shaw, S., Rogers, B.C., Pediaditakis, P., y Cook, L. (1988) Radial-arm maze deficits produced by colchicine administered into the area of the nucleus basalis are ameliorated by cholinergic agents. *Brain Research*, 438, 83–94.

Tirelli, E., y Terry, P. (1993) Biphasic locomotor effects of the dopamine D1 agonist SK&F38393 and their attenuation in non-habituated mice. *Psychopharmacology*, 110: 69–75.

Tulving, E., Schacter, D.L. (1990) Priming and human memory systems. *Science*, 247: 301–306.

Van Eden, C.G., Hoorneman, E.M.D., Buijs, R.M., Matthijssen, M.A.H., Geffard, M., y Uylings, H.B.M. (1987) Immunocytochemical localization of dopamine in the prefrontal cortex of the rat at the light and electron microscopical level. *Neuroscience*, 22(3), 849–862.

Vanderwolf, C.H., Kolb, B., y Cooley, R.K. (1978) Behavior of the rat after removal of the neocortex and hippocampal formation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92, 156–175.

Vincent, S.L., Khan, Y., y Benes, M. (1993) Cellular distribution of dopamine D1 and D2 receptors in rat medial prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 13(6), 2551–2564.

Vizi, E.S. (1980) Modulation of cortical release of acetylcholine by noradrenaline released from nerves arising from the rat locus coeruleus. *Neuroscience*, 5, 2139–2144.

Waterhouse, B.D., Moises, H.C., y Woodward, D.J. (1981) Alpha receptor-mediated facilitation of somatosensory cortical neuronal responses to excitatory synaptic inputs and iontophoretically applied acetylcholine. *Neuropharmacology*, 20, 907–920.

Wenk, G.L., Markowska, A.L., y Olton, D.S. (1989) Basal forebrain lesions and memory: alterations in neurotensin, not acetylcholine, may cause amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 103, 765-769.

Whishaw, I.Q., Kolb, B., Sutherland, R.J., y Becker, J. (1983) Cortical control of claw cutting in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 97, 370-380.

Whishaw, I.Q., y Kolb, B. (1984) Decortication abolishes place but not cue learning in rats. *Behavioral Brain Research*, 11, 123-134.

Whishaw, I.Q., O'Connor, W.T., y Dunnett, S.B. (1985) Disruption of central cholinergic systems in the rat by basal forebrain lesions or atropine: Effects on feeding, sensorimotor behavior, locomotor activity and spatial navigation. *Behavioral Brain Research*, 17, 103-115.

Whishaw, I.Q., y Oddie, S.D. (1989) Qualitative and quantitative analyses of hoarding in medial frontal cortex rats using a new behavioral paradigm. *Behavioral Brain Research*, 33, 255-266.

Willig, F., M'harzi, M., y Delacour, J. (1991) Contribution of the roman strains of rats to the elaboration of animal models of memory. *Physiology and Behavior*, 50, 913-919.

Winocur, G. (1991) *Functional dissociation of the hippocampus and prefrontal cortex in learning and memory*. *Psychobiology*, 19,1: 11-20.

Wise, R.A. (1978) Catecholamine theories of reward: A critical review. *Brain Research*, 152, 215-247.

Wonnacott, S., Irons, J., Rapier, C., Thorne, B., Lunt, G. (1989) Presynaptic modulation of transmitter release by nicotinic receptors. *Prog Brain Research*, 79: 157-163.

Wood, P.L. (1986) Pharmacological evaluation of gabaergic and glutamatergic inputs to the nucleus basalis-cortical and the septal-hippocampal cholinergic projections. *Canadian Journal of Physiological Pharmacology*, 64, 325-328.

Xu, M., Mizobe, F., Yamamoto, T., y Kato, T. (1989) Differential effects of M1- and M2-muscarinic drugs on striatal dopamine release and metabolism in freely moving rats. *Brain Research*, 495, 232-242.

Zaborsky, L., Heimer, L., Eckenstein, F., y Leranth, C. (1986) Gabaergic input to cholinergic forebrain neurons: An ultrastructural study using retrograde tracing of HRP and double immunolabeling. *Journal of Comparative Neurology*, 250, 282-295.

Zafra, F., Castren, E., Thoenen, H., y Lindholm, D. (1991) Interplay between glutamate and Γ -aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88, 10037–10041.